

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Acalabrutinib (Calquence®)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 B

*Calquence® in Kombination mit Venetoclax mit
Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen
Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer
lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	13
4.2 Methodik	22
4.2.1 Fragestellung	22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	24
4.2.3 Informationsbeschaffung	26
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	26
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	26
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	27
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	29
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	30
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	30
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	33
4.2.5.2.1 Patient:innencharakteristika	33
4.2.5.2.2 Patient:innenrelevante Endpunkte pro Nutzendimension	33
4.2.5.2.2.1 Mortalität	34
4.2.5.2.2.2 Morbidität	35
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	39
4.2.5.2.2.4 Sicherheit	39
4.2.5.2.2.5 Statistische Methoden	42
4.2.5.3 Meta-Analysen	43
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	45
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	46
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	47
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	49
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	49
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	51
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	54
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	55
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56

4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	57
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	60
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	60
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT	61
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	66
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	68
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	69
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	69
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	69
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	69
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	70
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	70
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	72
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	72
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	73
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	73
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	73
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	74
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	74
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	75
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	76
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	76
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	76
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	76
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	77
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	77
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	78
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	78
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	78
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	78
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	79
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	87
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	88
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	88
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	88
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	88
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	89
4.6	Referenzliste.....	90

Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	95
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	101
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	104
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	106
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	129
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	154

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zum OS und PFS in der Studie AMPLIFY – Acalabrutinib+Venetoclax ± Obinutuzumab – FAS	16
Tabelle 4-2: EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus - Werte im Zeitverlauf	18
Tabelle 4-3: EQ-5D VAS - Werte im Zeitverlauf.....	18
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse zu UE in der Studie AMPLIFY – Acalabrutinib+Venetoclax ± Obinutuzumab – FAS	20
Tabelle 4-5: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung.....	25
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-16: Operationalisierung <Endpunkt xxx>.....	64
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-19: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	67
Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	67
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	70

Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	70
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	70
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	71
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	71
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	74
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	74
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	74
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	75
Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	77
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	77
Tabelle 4-32: Zusammenfassung der Ergebnisse zum OS und PFS in der Studie AMPLIFY – Acalabrutinib+Venetoclax ± Obinutuzumab – FAS.....	81
Tabelle 4-33: EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus - Werte im Zeitverlauf	83
Tabelle 4-34: EQ-5D VAS - Werte im Zeitverlauf.....	84
Tabelle 4-35: Zusammenfassung der Ergebnisse zu UE in der Studie AMPLIFY – Acalabrutinib+Venetoclax ± Obinutuzumab – FAS	85
Tabelle 4-36: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	87
Tabelle 4-37: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AMPLIFY (ACE-CL-311, NCT03836261).....	130
Tabelle 4-38 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AMPLIFY	155

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben – FAS	16
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben – FAS	17
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben – FAS	81
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben – FAS	82
Abbildung 4-7: Patientenfluss der Studie AMPLIFY (Datenschnitt 30.04.2024)	153

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse Events of Special Interest (unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse)
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophil Count (absolute Neutrophilen-Zahl)
AV	Acalabrutinib+Venetoclax
AVO	Acalabrutinib+Venetoclax+Obinutuzumab
AWG	Anwendungsgebiet
BID	Bis in die (lat.: zweimal täglich)
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
BR	Bendamustin+Rituximab
bzgl.	Bezüglich
bzw.	Beziehungsweise
°C	Grad Celsius
CD	Cluster of Differentiation
CIRS-G	Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (Skala zur kumulierten Bewertung von Erkrankungen)
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials (konsolidierte Leitlinie zum Berichten randomisierter Studien im Parallelgruppendesign)
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CRi	Complete Remission with Incomplete Hematologic Recovery (Vollständiges Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung)
CSP	Clinical Study Protocol (klinisches Studienprotokoll)
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)

Abkürzung	Bedeutung
CYP	Cytochrom P450
del(17p)	Chromosom 17p-Deletion
d.h.	Das heißt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DoR	Duration of Response (Ansprechdauer)
ECI	Events of Clinical Interest (Ereignisse von klinischem Interesse)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EFS	Event free survival (ereignisfreies Überleben)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire-C30
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register (Studienregister der europäischen Union)
°F	Grad Fahrenheit
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FAS	Full Analysis Set
FCR	Fludarabin+Cyclophosphamid+Rituximab
FDA	Food and Drug Administration (Behörde für Lebens- und Arzneimittel)
FIS	Fatigue Impact Score
FSS	Fatigue Symptom Score
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFS	Global Fatigue Score
ggf.	Gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HBsAg	Hepatitis B Surface Antigen (Hepatitis B-Oberflächenantigen)

Abkürzung	Bedeutung
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
i.v.	Intravenös
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (internationales Metaregister klinischer Studien)
IGHV	Immunglobulin Heavy Chain Variable Region (variable Region der Immunglobulin-Schwerekette)
IL27	Item Library 27
inkl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee (unabhängiges Prüfkomitee)
ITT	Intention to treat
iwCLL	International Workshop on CLL (international CLL-Arbeitsgruppe)
IxRS	Interactive Voice/Web Response System (Interaktives Sprachdialogsystem/webbasiertes Antwortsystem)
k.A.	Keine Angaben
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
m ²	Quadratmeter
µl	Mikroliter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference (kleinster relevanter Unterschied)
mIGHV	Mutierter IGHV-Status
min	Minute
mind.	Mindestens
ml	Milliliter
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
MRD	Minimal Residual Disease (minimale Resterkrankung)

Abkürzung	Bedeutung
n.d.	Nicht durchgeführt
n	Anzahl der Patient:innen mit Ereignis
N	Anzahl der Patient:innen (in der Analyse)
NC	Not Calculable (nicht berechenbar)
nPR	Nodular Partial Response (nodulares partielles Ansprechen)
o.g.	Oben genannten
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrte)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerasekettenreaktion)
PD	Progression of Disease (Krankheitsprogression)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PK	Pharmakokinetik
PR	Partial Response (partielles Ansprechen)
PRO	Patient Reported Outcome (patientenberichtete Ergebnisse)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff) [nach MedDRA]
PTFU	Post-Treatment Follow Up
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAP	Statistical Analysis Plan (Statistischer Analyseplan)
SAS	Safety-Analysis Set
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries (standardisierte MedDRA-Abfragen)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse) [nach MedDRA]
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event (UE, das unter Behandlung auftritt)
TLS	Tumorlyse-Syndrom

Abkürzung	Bedeutung
<i>TP53</i>	Tumorprotein p53
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTNT	Time to Next Treatment (Zeit bis zur Folgetherapie)
u.a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von speziellem Interesse
uIGHV	Unmutierter IGHV-Status
ULN	Upper Limit of Normal (Obergrenze)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung [des Gemeinsamen Bundesausschusses]
vs.	Versus
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZAP-70	Zeta chain associated Protein Kinase 70 (Zeta-assoziiertes Protein 70)
z.B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Acalabrutinib (Calquence®) in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird für die Kombinationstherapie, bestehend aus Acalabrutinib und Venetoclax, die Kodierung A, und für die Kombinationstherapie bestehend aus Acalabrutinib, Venetoclax und Obinutuzumab, die Kodierung B verwendet. Die Kodierungen A und B unterscheiden sich weder in den Patient:innenpopulationen noch in der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Aus diesem Grund sind die Module A und B inhaltlich identisch.

AstraZeneca bekennt sich zu Inklusion und Vielfalt. Deswegen ist es uns wichtig, auch Trans*- und nicht-binäre Menschen in unserer Sprache zu berücksichtigen. Quellen werden dabei immer korrekt zitiert, sodass in diesem Dokument teilweise von Patient:innen, teilweise von Patienten die Rede ist.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Acalabrutinib (Calquence®) in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.

Zielsetzung des vorliegenden Dokuments ist die Beschreibung des medizinischen Nutzens anhand der Zulassungsstudie AMPLIFY.

Datenquellen

Sowohl in der bibliografischen Literaturrecherche als auch in der Studienregisterrecherche konnte im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) keine für die Nutzenbewertung relevante randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) identifiziert werden, sodass keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens vorliegen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die a priori definierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung relevanter Studien mit Acalabrutinib mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab und der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zVT sind in Tabelle 4-5 zu finden.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Bei der Suche nach RCT konnten keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien mit Acalabrutinib und einer der benannten zVT identifiziert werden. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie AMPLIFY werden aus Gründen der klinischen Relevanz und Transparenz nachfolgend zusammenfassend dargestellt und der medizinische Nutzen von Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab im AWG beschrieben.

Bei AMPLIFY handelt es sich um eine globale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax (AV) mit oder ohne Obinutuzumab (AVO) im Vergleich zur Chemoimmuntherapie unter Auswahl von Fludarabin+Cyclophosphamid+Rituximab (FCR) oder Bendamustin+Rituximab (BR) nach Wahl der Prüffärzt:innen bestimmt. Eingeschlossen wurden erwachsene Patient:innen mit einer nicht vorbehandelten CLL ohne 17p-Deletion (del(17p)) oder Tumorsuppressorgen 53 (TP53)-Mutation. Da der Vergleichsarm nicht der vom G-BA gesetzten zVT entspricht, kann formal kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Für die Studie AMPLIFY liegt der Datenschnitt vom 30.04.2024 vor. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen für das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) und das progressionsfreie Überleben (Progression Free Survival, PFS) wird das Hazard Ratio (HR) mit 95%-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert angegeben. Ergebnisse zu patient:innenberichteten Endpunkten (u.a. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire-C30 (EORTC QLQ-C30) Fragebogen, European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)) und Verträglichkeitsendpunkte werden deskriptiv berichtet.

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten zVT identifiziert wurden, entfällt die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien gemäß Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement. Zur Transparenz und Nachvollziehbarkeit werden weitere Angaben zu Design und Methodik der Studie AMPLIFY dennoch in Anhang 4-E gemacht. Angaben zur Patient:innenrelevanz sowie der Validität der Endpunkte bzw. Messinstrumente und Operationalisierung werden in Abschnitt 4.2.5.2 gemacht.

Alle nachfolgenden Angaben erfolgen zusammenfassend. Für weitere Details wird auf den Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) sowie die Veröffentlichungen zur Studie verwiesen (1-4).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen

Population

Zwischen dem 25.02.2019 und dem 05.04.2021 wurden insgesamt 1.141 Patient:innen gescreent und 867 im Verhältnis 1:1:1 auf die Arme AV, AVO und FCR/BR randomisiert. Das mediane Alter der Patient:innen lag in allen drei Armen bei 61 Jahren. Der Anteil an Frauen lag im AV-Arm bei 38,8%, im AVO-Arm bei 30,8% und im FCR-/BR-Arm bei 36,9%. Die Patient:innen stammten vorrangig aus Europa (AV: 63,2%; AVO: 62,6%; FCR/BR: 63,1%). Eine 11q-Deletion lag bei 17,5% der Patient:innen im AV-Arm, 19,6% im AVO-Arm und 15,9% im FCR-/BR-Arm vor und 57,4%, 59,1% und 59,3% der Patient:innen in den jeweiligen Armen hatten einen unmutierten Status der variablen Region der Immunglobulin-Schwerkette (Immunglobulin Heavy Chain Variable Region, IGHV) (uIGHV-Status). Die demographischen Charakteristika und Krankheitscharakteristika waren zwischen den Gruppen ausgewogen.

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 92,4% der Patient:innen im AV-Arm, 85,7% im AVO-Arm sowie 72,8% der Patient:innen im Vergleichsarm noch in der Studie. Alle Patient:innen hatten die Studienbehandlung abgeschlossen oder abgebrochen. Die mediane Nachbeobachtungszeit nach Abschluss der Behandlung betrug 30,9 Monate (Spanne 0 bis 52). Von den Patient:innen, die alle Behandlungen des zugewiesenen Therapiearms begonnen hatten, erhielten 90,2%, 76,8% bzw. 80,6% die zugewiesene Behandlung für die im Protokoll definierten Anzahl von Behandlungszyklen.

Gesamtüberleben

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts (30.04.2024) waren im AV-Arm 6,2%, im AVO-Arm 12,9% und im FCR/BR-Arm 14,5% der Patient:innen verstorben. Unter der Therapie mit AV wurde das Risiko zu Versterben im Vergleich zur Behandlung mit FCR/BR statistisch signifikant um 67% verringert (HR [95%-KI]: 0,33 [0,18; 0,56]; $p < 0,0001$). Unter der Therapie mit AVO wurde das Risiko zu Versterben im Vergleich zur Behandlung mit FCR/BR um 24% verringert. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,76 [0,49; 1,18]; $p = 0,2224$). Eine prädefinierte Sensitivitätsanalyse, bei der Todesfälle durch die Coronavirus Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) zensiert wurden, zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für AVO im Vergleich zu FCR/BR (HR [95%-KI]: 0,47 [0,22; 0,95]; $p = 0,0341$) (Tabelle 4-1, Abbildung 4-1).

Progressionsfreies Überleben

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts (30.04.2024) war bei 30,6% der Patient:innen im AV-Arm und 19,6% der Patient:innen im AVO-Arm im Vergleich zu 32,8% im FCR/BR-Arm eine Krankheitsprogression oder ein Todesereignis aufgetreten. Im Vergleich zu FCR/BR wurde das Risiko eines Progressions- oder Todesereignis durch AV statistisch signifikant um 35% und durch AVO statistisch signifikant um 58% reduziert (AV vs. FCR/BR, HR [95%-KI]: 0,65 [0,49; 0,87]; $p = 0,0038$; AVO vs. FCR/BR, HR [95%-KI]: 0,42 [0,30; 0,59]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-1, Abbildung 4-2). In präspezifizierten Subgruppenanalysen zeigten sich insgesamt konsistente Ergebnisse. Unter AVO zeigte sich ein ausgeprägter Wirksamkeitsvorteil für Patient:innen mit uIGHV Status.

Ergebnisse zur Ansprechrate zeigten analog einen deutlichen Vorteil sowohl für AV als auch für AVO. Gemessen an der objektiven Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR), sprachen 92,8% der Patient:innen des AV-Arms, 92,7% des AVO-Arms und 75,2% des FCR/BR-Arms auf die jeweilige Therapie an (absolute Differenz, 17,6% bzw. 17,5%). Ein vollständiges Ansprechen erreichten 8,9% unter AV, 14,0% unter AVO, und 5,2% unter FCR/BR.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zum OS und PFS in der Studie AMPLIFY – Acalabrutinib+Venetoclax ± Obinutuzumab – FAS

Nutzendimension/ Endpunkt	AV (N=291)	AVO (N=286)	FCR/BR (N=290)	AV vs. FCR/BR	AVO vs. FCR/BR
	n (%)			HR [95%-KI] p-Wert	
Mortalität					
OS	18 (6,2)	37 (12,9)	42 (14,5)	0,33 [0,18; 0,56] <0,0001	0,76 [0,49; 1,18] 0,2224
Morbidität					
PFS	89 (30,6)	56 (19,6)	95 (32,8)	0,65 [0,49; 0,87] 0,0038	0,42 [0,30; 0,59] <0,0001
Datenschnitt: 30.04.2024 (Interimsanalyse)					
Für Details zur Auswertung siehe auch Abschnitt 4.2.5.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (1, 2).					

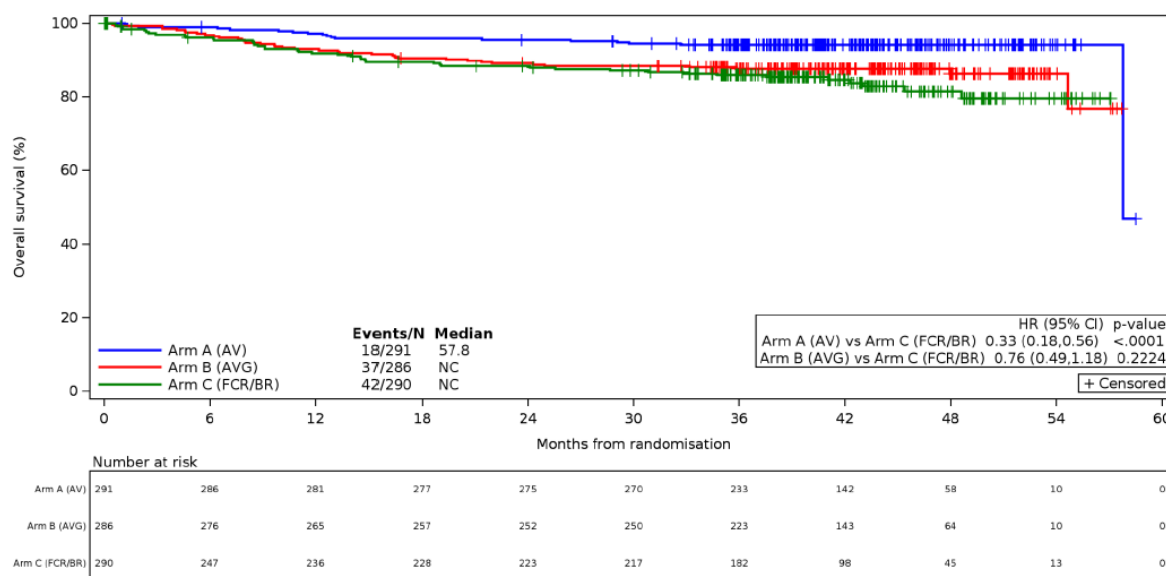


Abbildung 4-1: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben – FAS

Die Abkürzung „AVG“ entspricht der im vorliegenden Dossier verwendeten Abkürzung „AVO“.

Quelle: (1, 2).

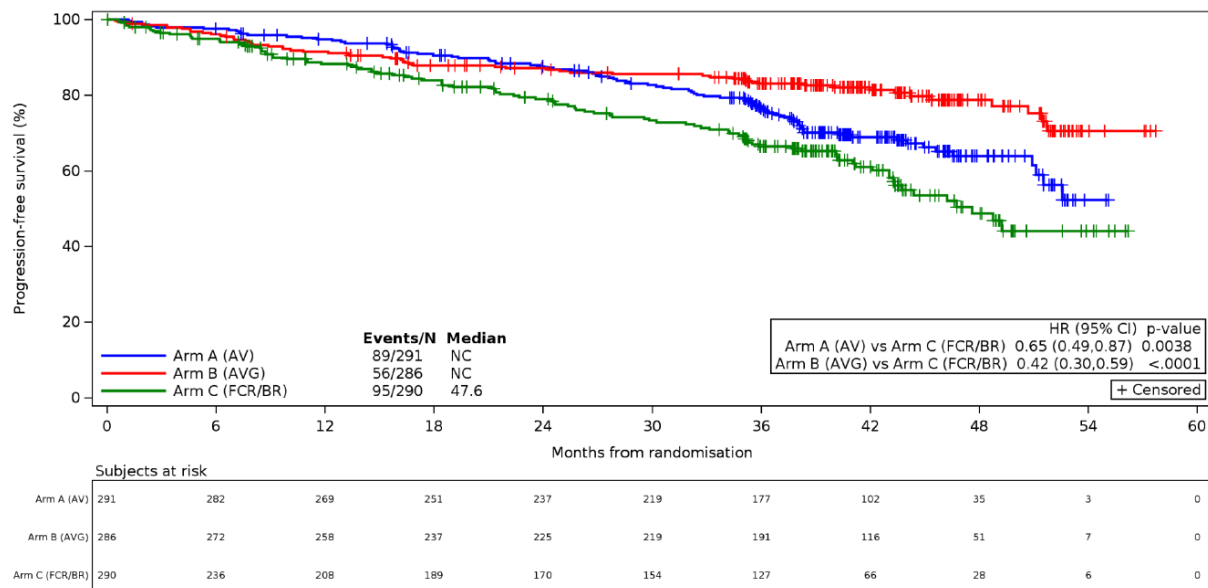


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben – FAS

Die Abkürzung „AVG“ entspricht der im vorliegenden Dossier verwendeten Abkürzung „AVO“.

Quelle: (1, 2).

Patient:innenberichtete Endpunkte

Zu Baseline zeigten sich für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 inkl. Item Library 27 (IL27) in allen drei Studienarmen niedrige Werte, die einen besseren subjektiven Gesundheitszustand indizieren. Diese konnten bis zum Ende der Behandlung und auch im nachfolgenden Post-Treatment-Follow-Up (PTFU) aufrechterhalten werden. Eine Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands konnte auch anhand der EQ-5D VAS bestätigt werden. Im gesamten Studienverlauf gab die Mehrheit der Patient:innen unter Beobachtung unabhängig vom Studienarm an, milde oder gar keine Symptome zu erleben (Patient Global Impression of Severity, PGIS). Dabei bewerteten zwei Drittel der Patient:innen des AV- und des AVO-Arms zum Ende der Behandlung (Woche 49) die Veränderung der Symptome seit Beginn der Behandlung als viel besser (Patient Global Impression of Change, PGIC). Im FCR/BR-Arm traf dies auf nur etwa die Hälfte der Patient:innen zu (Behandlungsende in Woche 17). Der Einfluss einer Fatigue auf den Alltag der Patient:innen, erhoben anhand der Scores des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT-) Fatigue, war zu Baseline in allen Studienarmen moderat. Dieser Status wurde im Verlauf der Studie AMPLIFY aufrechterhalten.

Tabelle 4-2: EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus - Werte im Zeitverlauf

Zeitpunkt	AV (N=291)		AVO (N=286)		FCR/BR (N=290)	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)
Baseline	260	68,97 (20,50)	259	69,05 (19,96)	233	67,95 (21,42)
Behandlungsende FCR/BR ^a	257	75,19 (16,30)	249	74,23 (17,60)	206	74,31 (17,59)
Behandlungsende AV/AVO ^b	253	79,77 (15,53)	238	77,51 (15,70)	188	78,23 (16,76)
1-Jahr PTFU ^c	225	81,55 (15,92)	200	79,49 (16,21)	165	78,99 (16,65)
2-Jahr PTFU ^d	201	80,76 (14,75)	188	81,86 (14,71)	142	80,16 (15,46)
3-Jahr PTFU ^e	58	82,47 (13,93)	74	78,26 (15,03)	11	81,82 (21,67)
a: Behandlungsende FCR/BR: Werte zu Woche 17. b: Behandlungsende AV/AVO: Werte zu Woche 49 für AV/AVO, Werte zu Woche 53 für FCR/BR. c: 1-Jahr PTFU: Werte zu Woche 97 für AV/AVO, Werte zu Woche 101 für FCR/BR. d: 2-Jahres-PTFU: Werte zu Woche 157 für AV/AVO, Werte zu Woche 149 für FCR/BR. e: 3-Jahres PTFU: Werte zu Woche 205 für AV/AVO, Werte zu Woche 209 für FCR/BR. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1, 2).						

Tabelle 4-3: EQ-5D VAS - Werte im Zeitverlauf

Zeitpunkt	AV (N=291)		AVO (N=286)		FCR/BR (N=290)	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)
Baseline	256	71,43 (18,35)	255	71,85 (16,58)	231	72,58 (16,44)
Behandlungsende FCR/BR ^a	252	80,86 (13,35)	247	78,79 (14,67)	205	79,07 (14,84)
Behandlungsende AV/AVO ^b	253	82,89 (13,41)	238	80,82 (14,02)	188	81,27 (13,72)
1-Jahr PTFU ^c	225	84,32 (12,15)	199	83,58 (13,38)	164	82,18 (14,00)
2-Jahr PTFU ^d	200	83,82 (13,27)	187	84,84 (12,20)	140	83,09 (12,95)
3-Jahr PTFU ^e	57	85,72 (10,73)	74	83,77 (12,93)	11	85,73 (8,28)
a: Behandlungsende FCR/BR: Werte zu Woche 17. b: Behandlungsende AV/AVO: Werte zu Woche 49 für AV/AVO, Werte zu Woche 53 für FCR/BR. c: 1-Jahr PTFU: Werte zu Woche 97 für AV/AVO, Werte zu Woche 101 für FCR/BR. d: 2-Jahres-PTFU: Werte zu Woche 157 für AV/AVO, Werte zu Woche 149 für FCR/BR. e: 3-Jahres PTFU: Werte zu Woche 205 für AV/AVO, Werte zu Woche 209 für FCR/BR. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1, 2).						

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (UE) mit CTCAE (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)) Grad ≥ 3 traten bei 53,6% der Patient:innen unter AV, 69,4% der Patient:innen unter AVO und 60,6% der Patient:innen unter FCR/BR auf. Bei 24,7% der Patient:innen im AV-Arm, 38,4% im AVO-Arm und 27,4% im FCR/BR-Arm trat ein schwerwiegendes UE (SUE) auf. Therapieabbrüche aufgrund von UE traten unter Behandlung mit Acalabrutinib im AV-Arm bei 7,9% der Patient:innen und im AVO-Arm bei 20,1% der Patient:innen auf. Im FCR/BR-Arm brachen 10,8% der Patient:innen die Therapie aufgrund von UE ab. Tabelle 4-4 zeigt die Gesamtraten der UE sowie eine Auswahl relevanter UE auf Ebene der System Organ Class (SOC)/Preferred Terms (PT). Die unter AV am häufigsten ($\geq 5\%$) berichtete Nebenwirkung des Grades ≥ 3 war Neutropenie. Die unter AVO am häufigsten ($\geq 5\%$) berichteten Nebenwirkungen des Grades ≥ 3 waren Neutropenie und Thrombozytopenie. Bei 12,4% der Patient:innen unter AV und bei 23,6% der Patient:innen unter AVO wurden schwere (Grad ≥ 3) Infektionen berichtet (am häufigsten COVID-19-bedingt).

Im Versorgungsalltag ist das Sicherheitsprofil von Acalabrutinib sowie der Kombinationspartner Venetoclax und Obinutuzumab allgemein bekannt. Auftretende UE können durch erfahrene Ärzt:innen schnell und sicher behandelt werden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse zu UE in der Studie AMPLIFY – Acalabrutinib+Venetoclax ± Obinutuzumab – FAS

Studie Ereignis/SOC <i>PT</i>	AV (N=291 ^a) n ^b (%)		AVO (N=284 ^a) n ^b (%)		FCR/BR (N=259 ^a) n ^b (%)	
AMPLIFY						
Gesamtraten						
UE	270 (92,8)		269 (94,7)		236 (91,1)	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	156 (53,6)		197 (69,4)		157 (60,6)	
SUE	72 (24,7)		109 (38,4)		71 (27,4)	
Therapieabbruch aufgrund von UE	23 (7,9)		57 (20,1)		28 (10,8)	
UE nach SOC und PT	Gesamtrate	CTCAE-Grad ≥3	Gesamtrate	CTCAE-Grad ≥3	Gesamtrate	CTCAE-Grad ≥3
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	110 (37,8)	85 (29,2)	140 (49,3)	117 (41,2)	130 (50,2)	107 (41,3)
<i>Neutropenie</i>	90 (30,9)	78 (26,8)	114 (40,1)	100 (35,2)	99 (38,2)	84 (32,4)
<i>Thrombozytopenie</i>	13 (4,5)	4 (1,4)	24 (8,5)	17 (6,0)	33 (12,7)	22 (8,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	148 (50,9)	36 (12,4)	153 (53,9)	67 (23,6)	82 (31,7)	26 (10,0)
Datenschnitt: 30.04.2024 (Interimsanalyse)						
a: Anzahl analysierter Patient:innen.						
b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. Patient:innen mit mehreren Ereignissen in derselben Kategorie werden unabhängig von der Anzahl der Vorkommnisse einmal pro Kategorie/SOC und PT gezählt.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: (1, 2).						

Schlussfolgerungen zum medizinischen Nutzen

Acalabrutinib ist ein hochwirksamer, selektiver und kovalenter BTK-Inhibitor der zweiten Generation, der seit 2020 bereits zur Erstlinientherapie bei CLL zugelassen ist, sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Obinutuzumab. Im neuen AWG, als zeitlich-befristete Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab bei Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Acalabrutinib in der pivotalen Phase III-Studie AMPLIFY untersucht.

Im AWG besteht ein hoher, ungedeckter therapeutischer Bedarf an zeitlich begrenzten Therapieregimen, die Patient:innen die Möglichkeit therapiefreier Zeit und kürzerer Arzneimittelexposition bei gleichzeitig guter Verträglichkeit und hoher Wirksamkeit bieten. Derzeit verfügbare zeitlich begrenzte Therapien sind aufgrund erhöhter Kardiotoxizität oder einem höheren Risiko für ein Tumorlysesyndrom (TLS), Infektanfälligkeit sowie reduzierter Wirksamkeit bei Patient:innen mit genetischen Risikofaktoren nicht uneingeschränkt geeignet. Dieser Bedarf wird durch die Kombinationstherapie aus Acalabrutinib und Venetoclax (AV) mit oder ohne Obinutuzumab (AVO) adressiert.

Sowohl die Behandlung mit AV als auch mit AVO zeigte eine erhebliche Reduktion des Risikos für ein Progressions- oder Todesereignis, welches sich zudem in einem deutlich verbesserten OS zugunsten von AV widerspiegelt. Unter AVO zeigte sich ein ausgeprägter Wirksamkeitsvorteil bei Patient:innen mit uIGHV-Status. Die Ergebnisse der patient:innenberichteten Endpunkte zeigten für AV und AVO einen langfristigen Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Erhalt der geringen Symptomlast. Unter AV zeigte sich insgesamt ein günstiges Sicherheitsprofil, die im AV-Arm und AVO-Arm auftretenden UE entsprechen den Nebenwirkungsprofilen der Einzelsubstanzen und bestätigen das bereits etablierte Sicherheitsprofil von Acalabrutinib. Aufgrund des konsistent starken Wirksamkeitsvorteils, des vorteilhaften Sicherheitsprofils sowie der rein oralen Administration ist AV für ein breites Kollektiv an Patient:innen in der Zielpopulation geeignet. Unter AVO lässt sich ein tieferes Ansprechen erreichen, mit ausgeprägten Wirksamkeitsvorteilen bei Patient:innen mit genetischem Risiko und im Vergleich zu AV erhöhten Raten an UE.

Zusammengefasst zeigen die Studienergebnisse deutliche positive Effekte zugunsten von Acalabrutinib bezüglich der maßgeblichen patient:innenrelevanten Therapieziele. Die Kombinationstherapie aus Acalabrutinib und Venetoclax (AV) mit oder ohne Obinutuzumab (AVO) stellt vor dem Hintergrund einer signifikanten Verzögerung der Krankheitsprogression und einem deutlich reduzierten Mortalitätsrisiko bei sehr guter Verträglichkeit eine neue, zeitlich begrenzte, zielgerichtete und dabei hochwirksame Option zur Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs dar.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Fragestellung

Acalabrutinib (Calquence®) ist in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer nicht vorbehandelten CLL indiziert.

Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist die Bestimmung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Acalabrutinib im o.g. AWG im Vergleich zur zVT.

Patient:innenpopulation

Erwachsene Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL.

Intervention

Acalabrutinib wird gemäß Fachinformation oral mit einer täglichen Dosis von 200 mg verteilt auf zwei Einzeldosen zu 100 mg alle zwölf Stunden gegeben. Die Behandlung mit Acalabrutinib soll über einen Zeitraum von 14 Zyklen verabreicht werden (ein Zyklus umfasst 28 Tage) (5).

Der Kombinationspartner Venetoclax wird oral einmal täglich verabreicht. Die Gabe beginnt an Tag 1 von Zyklus 3, wobei die Dosis über einen Zeitraum von fünf Wochen schrittweise bis zur empfohlenen Tagesdosis von 400 mg Venetoclax erhöht wird. In der ersten Woche beträgt die Dosierung 20 mg und in der zweiten Woche 50 mg. In den nachfolgenden Wochen erfolgt eine wöchentliche Verdopplung der Tagesdosis, bis die maximale Dosis von 400 mg erreicht ist. Ab Tag 8 Zyklus 4 bis Zyklus 14 wird Venetoclax dann täglich mit einer Dosierung von 400 mg verabreicht.

Der Kombinationspartner Obinutuzumab wird beginnend an Tag 1 im Zyklus 2 für sechs Behandlungszyklen à 28 Tage intravenös (i.v.) verabreicht. Die erste Dosis von 1.000 mg wird zunächst an Tag 1 und 2 gesplittet (100 mg Tag 1; 900 mg Tag 2). Weitere Dosen à 1.000 mg folgen an Tag 8 und 15 des zweiten Zyklus sowie an Tag 1 der Zyklen 3 bis 7.

Vergleichstherapie

Die Beratungsgespräche mit dem G-BA haben am 30.10.2024 und 07.05.2025 stattgefunden (Beratungsanforderung 2024-B-219 und Beratungsanforderung 2025-B-062) (6, 7). Im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 07.05.2025 hat der G-BA für das AWG „Calquence® in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL indiziert.“ folgende Therapie als zVT festgelegt (7).

- Ibrutinib±Obinutuzumab
- oder
- Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab
- oder
- Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib
- oder
- Acalabrutinib±Obinutuzumab
- oder
- Zanubrutinib

AstraZeneca folgt der vom G-BA benannten zVT.

Patient:innenrelevante Endpunkte

Die Beschreibung des medizinischen Nutzens erfolgte auf der Grundlage aktueller klinischer Evidenz zu den patient:innenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität (OS), Morbidität (PFS, EORTC QLQ-C30 inkl. IL27, EQ-5D VAS, PGIS, PGIC, FACIT-Fatigue), gesundheitsbezogener Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) und Sicherheit (UE).

Studientypen

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Acalabrutinib soll anhand von RCT bewertet werden, die mittels einer systematischen Literaturrecherche bzw. Studienregistersuche identifiziert werden sollen (siehe Abschnitt 4.2.2). Zudem soll die methodische Qualität der RCT-Studien anhand des Verzerrungspotenzials beurteilt werden (siehe Anhang 4-F).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Suche nach RCT mit Acalabrutinib

Um relevante Studien zur Beantwortung der Fragestellung im Abschnitt 4.2.1 zu identifizieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien zur Durchführung systematischer Recherchen definiert. Diese werden nachfolgend tabellarisch aufgeführt.

Tabelle 4-5: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Studien-population	Erwachsene Patient:innen mit einer nicht vorbehandelten CLL	Abweichende Studienpopulation
Intervention	Acalabrutinib und Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab gemäß Fachinformation	- Jegliche andere Darreichungsform bzw. Dosis- oder Therapieschema abweichend von der Fachinformation - Kombinationstherapien oder Therapien mit anderen Wirkstoffen
Vergleichs-therapie	- Ibrutinib±Obinutuzumab oder - Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab oder - Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib oder - Acalabrutinib±Obinutuzumab oder - Zanubrutinib	Abweichende Vergleichstherapie
Endpunkte	Mindestens ein patient:innenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit	Keine patient:innenrelevanten Endpunkte
Studientyp	RCT	Nicht randomisierte, unkontrollierte Studien; nicht-klinische Studien; Case Reports, Case Series
Studiendauer	Nicht eingeschränkt	Nicht anwendbar
Publikations-typ^a	- Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht - Publikation in englischer oder deutscher Sprache	- Reviews - Nachrichtenartikel - Meeting-Abstracts oder -Poster - Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse oder laufende Studien ohne berichtete Ergebnisse. - In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden.
a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden, (z.B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden. Studien, die im Rahmen der Studienregistersuche bereits identifiziert wurden, wurden für die bibliografische Literaturrecherche nicht berücksichtigt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche wurde in allen vorgegebenen Datenbanken nach den vorgegebenen Suchstrategien durchgeführt. Eine detaillierte Darstellung der verwendeten Suchstrategien mit dem Datum der Suche erfolgt in Anhang 4-A. Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche wird in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen werden in Anhang 4-C aufgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische Studienregistersuche wurde in den vorgegebenen Datenbanken nach den vorgegebenen Suchstrategien durchgeführt. Auf eine Suche über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) wurde nach Veröffentlichung des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Arbeitspapiers: „Evaluation regelhafter Suchen im ICTRP Search Portal“, verzichtet (8, 9).

Eine detaillierte Darstellung der verwendeten Suchstrategien mit Datum und Trefferzahl erfolgt in Anhang 4-B. Das Ergebnis der systematischen Suche in den Studienregistern wird in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben. Die ausgeschlossenen Registereinträge werden im Anhang 4-D aufgeführt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter Studien aus veröffentlichten Beschlüssen und Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V wurde die Internetseite des G-BA mittels der Suchbegriffe Wirkstoffname Acalabrutinib, Handelsname Calquence® sowie der Synonyme ACP-196, ACP 196, ACP196, UNII-I42748ELQW, 4-{8-Amino-3-[(2S)-1-(2-butynoyl)-2-pyrrolidinyl]imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl}-N-(2-pyridinyl)benzamide und 1420477-60-6 durchsucht (Suchzeitpunkt: 20.05.2025). Die verwendeten Suchbegriffe wurden als Synonym für relevante Studien verwendet. Die Ergebnisse wurden hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung auf ihre Relevanz überprüft.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die im Zuge der systematischen Recherchen identifizierten Publikationen bzw. Einträge wurden anhand des Abstracts bzw. des Registereintrags von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Hierbei wurden die jeweils in Abschnitt 4.2.2 dargelegten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt. Potenziell relevante Publikationen wurden anschließend im Volltext gesichtet und entsprechend dem Studienpool zugewiesen oder unter Angabe eines Ausschlussgrunds verworfen. Identifizierte Mehrfachnennungen wurden jeweils auf einen Treffer reduziert. Diskrepanzen hinsichtlich der Relevanz einzelner Publikationen oder Registereinträge wurden im Konsens durch Diskussion oder durch Hinzuziehen einer dritten Person gelöst. Nach weiteren Informationen zu identifizierten Studien wurde anschließend auch in den Studienregistern von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und Arzneimittelinformationssystem (AMIce) sowie auf der Internetseite des G-BA gesucht.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte sowie des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Studien- und Endpunktebene für die Studie AMPLIFY. Hierzu wurden, sofern möglich, Angaben des Studienprotokolls (Clinical Study Protocol, CSP), des statistischen Analyseplans (Statistical Analysis Plan, SAP), des Studienberichts (Clinical Study Report, CSR) und des Registerberichts herangezogen (1, 10-12). Die verwendeten Methoden zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials richten sich nach den Vorgaben des G-BA und IQWiG (13, 14). Die Einstufungen zu Verzerrungsaspekten auf Studien- und Endpunktebene sind in Anhang 4-F dargestellt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sowohl in der bibliografischen Literaturrecherche als auch in der Studienregisterrecherche konnte keine direkt vergleichende Studie identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Da der Vergleichsarm der Zulassungsstudie AMPLIFY nicht der vom G-BA gesetzten zVT entspricht, kann formal kein Zusatznutzen abgeleitet werden. Die Ergebnisse werden deshalb aus Gründen der klinischen Relevanz und Transparenz in Abschnitt 4.1 zusammenfassend dargestellt und der medizinische Nutzen beschrieben. Für weitere Details wird auf den CSR sowie die Veröffentlichungen zur Studie verwiesen (1-4).

Informationen zum Design und der Methodik wurden aus dem CSP, dem SAP und dem CSR entnommen (1, 10, 11). Die Beschreibung erfolgte anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements und ist inklusive der Darstellung des Patient:innenflusses zur Transparenz und Vollständigkeit in Anhang 4-E hinterlegt.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Patient:innencharakteristika

Auf eine umfassende Darstellung wird verzichtet. Die Patient:innencharakteristika der Studie AMPLIFY sind der Studienpublikation sowie dem CSR zu entnehmen (1-4).

4.2.5.2.2 Patient:innenrelevante Endpunkte pro Nutzendimension

Anhand der Ergebnisse der Studie AMPLIFY lässt sich die Relevanz von Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab als neue, hochwirksame und zielgerichtete Therapieoption unterstreichen. Es wird im Folgenden die Operationalisierung, Validität und Patient:innenrelevanz der in der Studie AMPLIFY erhobenen patient:innenrelevanten Endpunkte beschrieben. Die Endpunkte werden gemäß ihrer Nutzendimension aufgelistet.

Mortalität

- OS

Morbidität

- PFS
- Ansprechen (supportiv)
- EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) inkl. IL27 (Gesamtscore)
- EQ-5D VAS
- PGIS
- PGIC
- FACIT-Fatigue

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen, globaler Gesundheitszustand)

Sicherheit

- UE
 - Differenziert nach Schweregrad
- SUE
- UE sowie UE nach Schweregrad dargestellt nach SOC und PT
- UE von klinischem Interesse (ECI) (Gesamt, schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Therapieabbrüche aufgrund von UE

4.2.5.2.2.1 Mortalität***Gesamtüberleben (OS)******Operationalisierung und Validität***

Das OS war in der Studie AMPLIFY definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache (10). Der Tod einer Patient:in ist objektiv mess- und definierbar. Die Validität des Endpunktes ist daher gegeben.

Patient:innenrelevanz

Die Verlängerung des Überlebens ist gemäß § 2 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) sowie § 3 des Kapitel 5 der Verfahrensordnung (VerfO) ein patient:innen-relevanter Endpunkt und von direktem Nutzen für die Patient:innen (13, 15). Aufgrund der eindeutigen Definition, der objektiven Erhebung und der guten Messbarkeit, vor allem aber aufgrund der unmittelbaren Patient:innenrelevanz, wird das Gesamtüberleben häufig als der wichtigste Endpunkt in der Onkologie angesehen (16).

4.2.5.2.2 Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Operationalisierung und Validität

Das PFS war in der Studie AMPLIFY definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression (Progressive Disease, PD) oder Tod jeglicher Ursache (10). Eine Krankheitsprogression wurde durch ein verblindetes, unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee, IRC) gemäß den Kriterien der internationalen CLL-Arbeitsgruppe (International Workshop on CLL, iwCLL) von 2018 festgestellt (17). Der Endpunkt PFS wurde mithilfe bildgebender Verfahren (Computertomografie, CT) sowie Laborparametern ermittelt (10). Das PFS ist objektiv und eindeutig unter Anwendung definierter Beurteilungskriterien quantifizierbar und erfasst das Fortschreiten der Tumorerkrankung. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) erkennt das PFS als klinischen und patient:innenrelevanten Endpunkt an, da dieser auch bei kleinen Fallzahlen und einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität einer Behandlung ermöglicht (18). Eine hinreichende Vergleichbarkeit der Zentren ist durch das IRC gewährleistet. Auf diese Weise ist eine Krankheitsprogression objektiv bewertbar.

Patient:innenrelevanz

Die CLL ist eine unheilbare Erkrankung mit indolentem Verlauf. Die Patient:innen leben in der Regel viele Jahre mit der Erkrankung und durchlaufen möglicherweise mehrere Therapielinien. Ziel der Therapie der CLL sind die Kontrolle des Tumorwachstums und die Linderung der CLL-Symptomatik bei möglichst guter Verträglichkeit (19).

Eine Verzögerung der Krankheitsprogression ist nicht nur mit der Verzögerung des Auftretens neuer Symptome verbunden, sondern auch mit der verzögerten Notwendigkeit einer weiteren Therapielinie mit möglicherweise starken Nebenwirkungen für die Patient:innen. Zudem reflektiert der Endpunkt PFS das Ausmaß der Erkrankung und erlaubt es, zu einem früheren Zeitpunkt Aussagen über die Wirksamkeit der Therapie zu treffen als anhand des Gesamtüberlebens, für dessen aussagekräftige Erfassung längere Beobachtungszeiträume erforderlich sind. Neben dem OS wird von der EMA auch das PFS als geeigneter Endpunkt angesehen, um die Wirksamkeit zu bestimmen (20). In der speziellen Therapiesituation des CLL ist der Endpunkt PFS insgesamt als patient:innenrelevant einzustufen.

EORTC QLQ-C30 inkl. IL27 – Symptomskalen

Operationalisierung und Validität

Der EORTC QLQ-C30 ist einer der am häufigsten verwendeten Fragebögen in onkologischen Studien zur Erfassung der Lebensqualität von Patient:innen (21, 22). Es handelt sich um einen generischen Fragebogen bestehend aus 30 Fragen, die dazu dienen die Symptome und die Funktionalität von Patient:innen mit Krebs zu untersuchen (23). Der EORTC QLQ-C30 besteht aus Funktions- und Symptomskalen, Einzelsymptomen sowie je einem Score zum globalen Gesundheitsstatus und zu finanziellen Schwierigkeiten. Die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 werden der Morbidität zugeordnet, die Funktionsskalen sowie der globale Gesundheitsstatus der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Zur Erhebung der Symptomatik dienen drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerzen) und fünf Einzelsymptome (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust Verstopfung und Diarrhö). Die Patient:innen sollen beim Ausfüllen der Fragen den Gesundheitszustand der letzten Woche bewerten und die jeweiligen Fragen zur Symptombelastung auf einer Skala von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr viel) beantworten. Für jede Skala wird ein Score von 0 bis 100 abgeleitet. Bei den Symptomskalen indiziert ein niedrigerer Wert einen besseren Gesundheitszustand (23).

Die IL27 ist eine Datenbank mit Elementen, die in vollständig und teilweise validierten EORTC-Fragebögen verwendet werden. Die Elementbibliothek wird verwendet, um einzelne Patient-reported Outcome (PRO)-Elemente für Krankheitssymptome auszuwählen, die nicht in den anderen ausgewählten PRO-Instrumenten erfasst werden. Die Elemente zur Erfassung folgender Symptome wurden für die Studie AMPLIFY ausgewählt: Nachtschweiß, Blutergüsse, Fieber, Muskel- und Gelenkschmerzen (11).

Der EORTC QLQ-C30 ist ein gebräuchlicher und in der Onkologie validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität (21, 24-27). In Nutzenbewertungsverfahren zur CLL hat der G-BA den EORTC QLQ-C30 in der Vergangenheit bereits als valide akzeptiert (28, 29).

Patient:innenrelevanz

Krankheitssymptome werden von Patient:innen direkt wahrgenommen. Sie belasten die Patient:innen auf physischer und psychischer Ebene und bedeuten somit eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes, der Alltagsfunktion und damit einhergehend der Lebensqualität. Die Verminderung von subjektiven Symptomen durch eine therapeutische Maßnahme stellt damit den direkten klinischen Nutzen aus Perspektive der Patient:innen dar. Die Krankheits-symptomatik ist folglich gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patient:innenrelevant (15).

EQ-5D VAS

Operationalisierung und Validität

Die EQ-5D VAS ist eine Komponente des standardisierten, generischen Instruments zur Beschreibung und Auswertung des Gesundheitszustandes der Patient:innen EQ-5D-5L. Bei der visuellen Analogskala (VAS) handelt es sich um eine 20 cm lange vertikale Skala, auf der die Patient:innen ihren aktuellen Gesundheitszustand von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (beste mögliche Gesundheit) einstufen (30).

Bei der EQ-5D VAS handelt es sich um ein etabliertes, standardisiertes Messinstrument zur indikationsunabhängigen Erfassung des selbstberichteten Gesundheitszustandes. Er wurde von der internationalen Forschungsgruppe EuroQol entwickelt und ist für die deutsche Bevölkerung validiert (31, 32). Die EQ-5D VAS ist ein in klinischen Studien gebräuchliches Instrument und wurde bereits in der Erhebung des Gesundheitszustandes von Patient:innen mit CLL eingesetzt (33, 34). Auch G-BA und IQWiG haben die EQ-5D VAS in der Vergangenheit als valides Messinstrument in Studien mit Krebspatient:innen akzeptiert und zur Nutzenbewertung herangezogen (35, 36).

Patient:innenrelevanz

Die Veränderung des Gesundheitszustandes wirkt sich unmittelbar auf die Patient:innen aus. Die Reduzierung von Symptomen und die Verbesserung des Gesundheitszustandes sind gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patient:innenrelevant (15).

PGIS und PGIC

Operationalisierung und Validität

Der PGIS und PGIC sind indikationsübergreifende Erhebungsinstrumente, die zur Bewertung des Behandlungserfolgs und der Schwere der Krankheitslast herangezogen werden und einen validen Rückschluss auf den Gesundheitszustand betroffener Patient:innen zulässt (11, 37). Beim PGIS erfolgt die Bewertung der Schwere der aktuellen Krankheitssymptome anhand einer Skala mit sechs Kategorien, die von „keine Symptome“ bis „sehr schwer“ reicht (11). Beim PGIC wird zur Beurteilung der Veränderung der Symptome seit Beginn der Behandlung auf einer Skala mit sieben Kategorien von „stark verbessert“ bis „viel schlechter“ bewertet.

Beim PGIS und PGIC handelt es sich um etablierte und validierte Messinstrumente (38-40), welche vom G-BA im Rahmen früherer Nutzenbewertungsverfahren akzeptiert wurden (41-47).

Patient:innenrelevanz

Die Veränderung des Gesundheitszustandes wirkt sich unmittelbar auf die Patient:innen aus. Die Reduzierung von Symptomen und die Verbesserung des Gesundheitszustandes sind gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patient:innenrelevant (15).

FACIT-Fatigue

Operationalisierung und Validität

Der FACIT-Fatigue Fragebogen dient der Bewertung der Symptome und Auswirkungen von Fatigue. Die Patient:innen können bei dem 13-teiligen Fragebogen zwischen Antwortoptionen die von 0 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr stark“) reichen, wählen. Der resultierende Global Fatigue Score (GFS) gibt das Ausmaß der Fatigue bzw. die Funktionsfähigkeit des Patienten auf einer Skala von 0 bis 52 an. Darüber hinaus werden anhand des FACIT-Fatigue Fragebogens der Fatigue Symptom Score (FSS) bestehend aus fünf Items (Skala 0-20) und der Fatigue Impact Score (FIS) bestehend aus acht Items (Skala 0-32) separat ausgewertet. Höhere Werte indizieren eine bessere Funktionalität bzw. eine geringere Fatigue (11).

Beim FACIT-Fatigue Fragebogen handelt es sich um ein etabliertes und validiertes Messinstrument, welches vom G-BA im Rahmen früherer Nutzenbewertungsverfahren akzeptiert wurde (48-51).

Patient:innenrelevanz

Fatigue ist eines der konstitutionellen Symptome der CLL. Sie ist definiert als ein Gefühl der überwältigenden Erschöpfung und der verringerten Fähigkeit alltägliche, physische und mentale Tätigkeiten durchzuführen (52). Patient:innen, die unter Fatigue leiden, geben an, dass diese sie davon abhielte, ein normales Leben zu führen und ihrer täglichen Routine nachzugehen. Auch soziale Aktivitäten sowie das Berufsleben werden durch die Fatigue erschwert (53). Der FACIT-Fatigue dient der Selbsteinschätzung der Fatigue-bezogenen Funktionalität der Patient:innen. Die Veränderung des Gesundheitszustandes wirkt sich unmittelbar auf die Patient:innen aus. Die Reduzierung von Symptomen und die Verbesserung des Gesundheitszustandes sind gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patient:innenrelevant (15).

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen

Operationalisierung und Validität

Die Operationalisierung und Validität des EORTC QLQ-C30 wurde bereits in Abschnitt 4.2.5.2.2.2 als Endpunkt zur Morbidität beschrieben.

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustands der Patient:innen dienen die fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie ein Score zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (1, 11). Abgefragt wird der Zustand der letzten Woche. Dabei bewerten die Patient:innen Fragen von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr viel). Eine Ausnahme bilden hier die beiden Fragen nach dem Gesundheitsstatus der letzten Woche, die von eins (sehr schlecht) bis sieben (exzellent) bewertet werden können. Für jede Skala wird ein Score von 0 bis 100 abgeleitet. Hier bedeutet ein höher Wert ein besseres Befinden der Patient:innen (23).

Patient:innenrelevanz

Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die durch den EORTC QLQ-C30 gemessen wurde, ist auch entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patient:innenrelevant anzusehen (15).

4.2.5.2.2.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Operationalisierung und Validität

Ein UE wurde in der Studie AMPLIFY definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes in zeitlichem Zusammenhang, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel vermutet wurde oder nicht. Ein UE konnte ein ungünstiges und unabsichtliches Zeichen (z.B. abnormale Laborbefunde), ein Symptom (z.B. Körpertemperatur, Herzfrequenz), oder eine Krankheit sein, die temporär mit dem Gebrauch des Arzneimittels assoziiert war, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang zum Arzneimittel bestand (10).

Die Kodierung der UE erfolgte gemäß medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) (Version 26.1) und CTCAE-Grad (Version 5.0) (54). Die Validität der UE ist gegeben.

In der Studie wurden folgende UE erhoben:

- UE Gesamtraten
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
- SUE
- UE sowie UE nach Schweregrad dargestellt nach SOC/PT
- ECI (Gesamt, schwer (CTCAE-Grad ≥ 3))
- Therapieabbrüche aufgrund von UE

Ein SUE wurde definiert als ein UE, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- Führt zum Tod
- Ist lebensbedrohlich
- Erfordert eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung
- Führt zu einer anhaltenden oder signifikanten Beeinträchtigung/Unfähigkeit oder zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der Fähigkeit normale Tagesabläufe zu bewältigen
- Führt zu einer angeborenen Anomalie oder einem Geburtsfehler bei einem Neugeborenen/Säugling, dessen Mutter dem Prüfpräparat ausgesetzt war
- Ist gemäß den Prüfarzt:innen nach medizinischem Ermessen ein wichtiges medizinisches Ereignis, das die Patient:in gefährdet oder eine medizinische Intervention erfordert, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern

Außerdem wurden ECI und UE von speziellem Interesse (UESI) erhoben.

Als UESI war das folgende UE definiert:

- Ventrikuläre Arrhythmien (Torsade de pointes, ventrikuläre Arrhythmie, ventrikuläre Extrasystolen, Kammerflimmern, Kammerflattern, ventrikuläre Tachyarrhythmie, ventrikuläre Tachykardie)⁵

⁵ Ereignisse der Kategorie „Ventrikuläre Arrhythmie“ waren in der Studie AMPLIFY als zusätzlich als UESI definiert. Die zugehörigen PT sind identisch mit den PT, die dem ECI der Kategorie “Ventrikuläre Tachyarrhythmie“ zugeordnet werden. Zur Vermeidung von Doppelungen wurden die zugehörigen Ereignisse lediglich im Rahmen der ECI ausgewertet.

Als ECI waren die folgenden UE definiert:

- Kardiale Ereignisse
 - Vorhofflimmern
 - Ventrikuläre Tachyarrhythmie⁵
- Anämie
- Leukopenie
 - Neutropenie
 - Andere Leukopenie
- Thrombozytopenie
- Blutung
 - Schwere Blutung
- Hepatotoxizität
- Hypertonie
- Infektionen
- Interstitielle Lungenerkrankungen/Pneumonitis
- Zweiter Primärtumor
 - Zweiter Primärtumor - ausgenommen nicht-melanotischer Hautkrebs
- Tumorlyse-Syndrom (TLS)

Patient:innenrelevanz

Durch das Auftreten von UE kann es neben der Beeinträchtigung der Patient:innen durch die eigentliche Erkrankung zu weiteren physischen und psychischen Belastungen kommen, die zu einer Verschlechterung der Lebensqualität, einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens der Patient:innen und damit einhergehend einer reduzierten Therapieadhärenz führen können. UE, die im Rahmen einer Therapie auftreten, haben daher einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patient:innen und sind deshalb als unmittelbar patient:innenrelevant anzusehen. Häufigkeit und Schwere beobachteter UE müssen jedoch immer auch differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patient:innenrelevanten Nutzens beurteilt werden. Auch im Kontext der Nutzenbewertung von Arzneimitteln werden UE als patient:innenrelevant erachtet (13-15).

4.2.5.2.2.5 Statistische Methoden

Analysepopulationen

Full Analysis Set (FAS)-Population

Die FAS-Population (Gesamtpopulation) umfasste alle Patient:innen, die randomisiert wurden. Gemäß dem Intention to Treat (ITT)-Prinzip wurden die Patient:innen entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet, unabhängig davon, welche Intervention sie tatsächlich erhalten haben. Demnach entspricht die FAS-Population der ITT-Population. Sofern nicht anderweitig angegeben, erfolgten alle Analysen der Wirksamkeitsendpunkte, demografische Angaben und Patient:innencharakteristika anhand der FAS-Population.

Safety-Analysis Set (SAS)-Population

Die SAS-Population (Sicherheitspopulation) bestand aus allen Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patient:innen wurden dabei nach der erhaltenen Intervention ausgewertet, unabhängig davon, in welchen Arm sie randomisiert wurden. Wenn ein/e Patient:in eine andere Behandlung als die ihm/ihr zugewiesene erhält, wird der/die Patient:in in dem Behandlungsarm ausgewertet, welche Behandlung der/die Patient:in als Erstes erhalten hat.

Patient:innen im FCR/BR-Arm wurden gemäß Randomisierung für die FAS-Population entweder für FCR oder BR ausgewertet.

Auswertung der Endpunkte

Die Analyse der Endpunkte erfolgte in der Studie AMPLIFY gemäß SAP auf Basis der entsprechenden Analysepopulationen (FAS-/SAS-Population). Für Wirksamkeitsendpunkte sowie patient:innenberichtete Endpunkte erfolgte die Auswertung auf Basis der FAS-Population, während für die Kategorie Sicherheit die Analysepopulation SAS verwendet wurde.

Für OS und PFS erfolgte die Analyse stratifiziert nach Alter, IGHV-Mutationsstatus, Rai-Stadium und geographischer Region. Das HR wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell bestimmt und Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Die Bestimmung des 95%-KI erfolgte Anhand einer Profil-Likelihood-Schätzung und der p-Wert wurde mittels nach Alter, IGHV-Mutationsstatus, Rai-Stadium und geographischer Region stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt. Die grafische Darstellung der Ergebnisse der Gesamtpopulation erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.

Für die patient:innenberichteten Endpunkte EORTC QLQ-C30 (inkl. IL27), EQ-5D VAS und FACIT-Fatigue) wurden die deskriptiven Statistiken der beobachteten Werte und der Veränderungswerte gegenüber der Baseline bei jedem Bewertungszeitpunkt berechnet und zusammengefasst. Die Ergebnisse für PGIS und PGIC wurden deskriptiv als absolute Anzahl der Patient:innen und entsprechendem Prozentsatz in jeder Kategorie der Fragebögen bei jeder Visite nach Behandlungsgruppe zusammengefasst.

Die UE wurden als Häufigkeiten (absolute Zahlen und Prozente) berichtet.

Angaben zu Zensierungsregeln und fehlenden Werten sind dem SAP zu entnehmen (10).

Darstellung

Da der Vergleichsarm der Zulassungsstudie AMPLIFY nicht der vom G-BA gesetzten zVT entspricht, kann formal kein Zusatznutzen abgeleitet werden. Die Ergebnisse werden deshalb aus Gründen der klinischen Relevanz und Transparenz in Abschnitt 4.1 zusammenfassend dargestellt. Für weitere Details wird auf den CSR sowie die Veröffentlichungen zur Studie verwiesen (1-4).

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

⁶ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{8, 6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

⁷ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹¹ und Rücker (2012)¹² vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{14, 15, 16}.

⁹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

¹⁰ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹³ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁴ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁵ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁶ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
AMPLIFY (D8221C00001, NCT03836261)	ja	nein ^a	laufend	25.02.2019 bis heute Interimsanalyse: 30.04.2024 OS-Update: 30.10.2024	<u>AV-Arm:</u> Acalabrutinib+ Venetoclax <u>AVO-Arm:</u> Acalabrutinib+ Venetoclax+ Obinutuzumab <u>FCR/BR-Arm:</u> Fludarabin+Cyclophosphamid+Rituximab/ Bendamustin+Rituximab
MAJIC (D8220C00027, NCT05057494)	nein	ja	laufend	12.09.2022 bis heute	<u>Arm A:</u> Acalabrutinib+ Venetoclax <u>Arm B:</u> Venetoclax+ Obinutuzumab
a: Die Studie ist durch Acerta Pharma gesponsort. Hierbei handelt es sich um eine Tochtergesellschaft von AstraZeneca. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 19.05.2025

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
AMPLIFY (D8221C00001, NCT03836261)	Gemäß § 35a SGB V aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zVT nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet
MAJIC (D8220C00027, NCT05057494)	Behandlungsschema basierend auf Ansprechen / minimaler Resterkrankung entspricht nicht der zulassungskonformen Anwendung gemäß Fachinformation
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Da die zulassungsbegründende Studie AMPLIFY nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V geeignet ist, wird sie formal ausgeschlossen. Die Ergebnisse werden zur Transparenz und Vollständigkeit zusammengefasst im Abschnitt 4.1 dargestellt.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

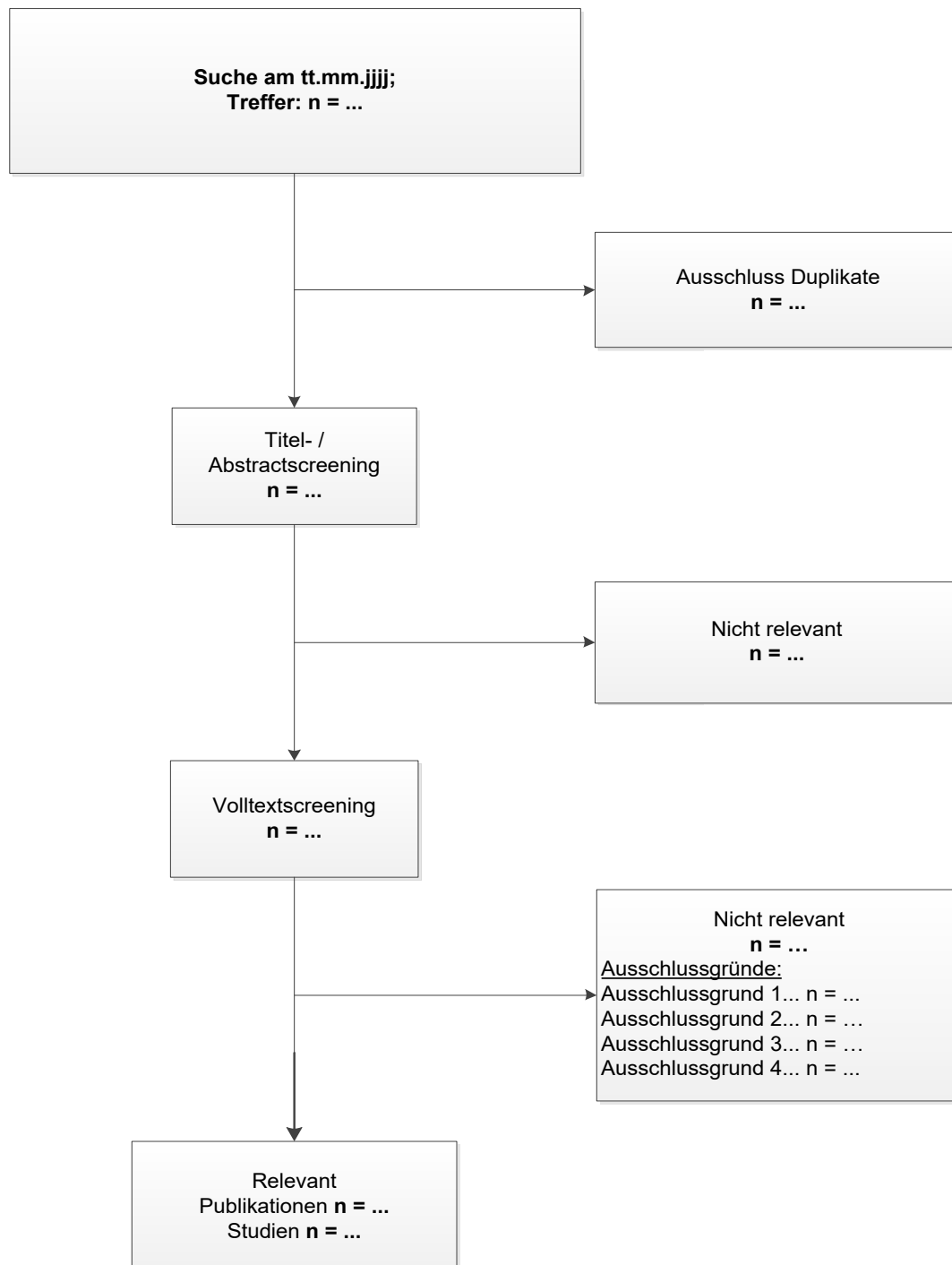


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

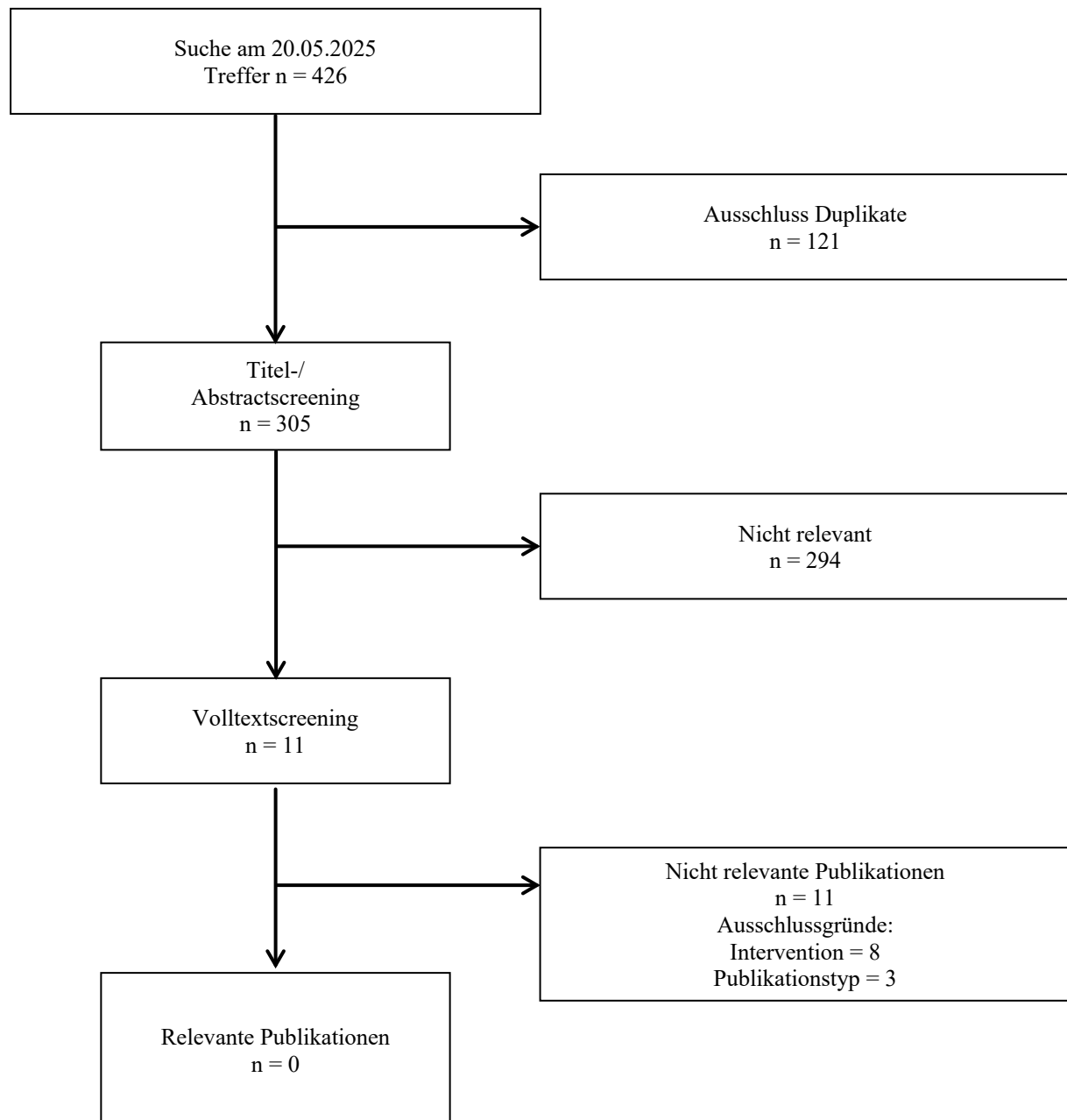


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die bibliografische Literaturrecherche vom 20.05.2025 nach RCT zu Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab ergab insgesamt 426 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 121) wurden die verbliebenen 305 Treffer von zwei Personen unabhängig voneinander entsprechend den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Auf Basis des Titels und, soweit vorhanden, des Abstracts wurden 294 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Die verbleibenden elf Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von den Publikationen wurden elf Publikationen als nicht relevant und null Publikationen als relevant eingestuft (siehe Abbildung 4-4 und Anhang 4-C).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 19.05.2025

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 20.05.2025

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Nicht zutreffend.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend.			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 siehe,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Operationalisierung <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁷

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁷ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-19: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-20 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						
k.A.: keine Angabe. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend. Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten RCT im AWG identifiziert. Für Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab liegt keine direkt vergleichende Studie vor, die einen Vergleich gegenüber der zVT ermöglicht und somit zur Ableitung eines Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V geeignet wäre.

Die Ergebnisse werden zur Transparenz und Vollständigkeit zusammengefasst im Abschnitt 4.1 dargestellt.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Bei der Suche nach RCT konnten keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien mit Acalabrutinib und einer der benannten zVT identifiziert werden. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie AMPLIFY werden aus Gründen der klinischen Relevanz und Transparenz nachfolgend zusammenfassend dargestellt und der medizinische Nutzen von Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab im AWG beschrieben.

Bei AMPLIFY handelt es sich um eine globale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Acalabrutinib in Kombination mit Venetoclax (AV) mit oder ohne Obinutuzumab (AVO) im Vergleich zur Chemoimmuntherapie unter Auswahl von FCR oder BR nach Wahl der Prüf:ärztinnen bestimmt. Eingeschlossen wurden erwachsene Patient:innen mit einer nicht vorbehandelten CLL ohne del(17p) oder TP53-Mutation. Da der Vergleichsarm nicht der vom G-BA gesetzten zVT entspricht, kann formal kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Für die Studie AMPLIFY liegt der Datenschnitt vom 30.04.2024 vor. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen für das OS und das PFS wird das HR mit 95%-KI und p-Wert angegeben. Ergebnisse zu patient:innenberichteten Endpunkten (u.a. EORTC QLQ-C30 Fragebogen, EQ-5D VAS) und Verträglichkeitsendpunkte werden deskriptiv berichtet.

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten zVT identifiziert wurden, entfällt die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien gemäß CONSORT-Statement. Zur Transparenz und Nachvollziehbarkeit werden weitere Angaben zu Design und Methodik der Studie AMPLIFY dennoch in Anhang 4-E gemacht. Angaben zur Patient:innenrelevanz sowie der Validität der Endpunkte bzw. Messinstrumente und Operationalisierung werden in Abschnitt 4.2.5.2 gemacht.

Alle nachfolgenden Angaben erfolgen zusammenfassend. Für weitere Details wird auf den CSR sowie die Veröffentlichungen zur Studie verwiesen (1-4).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Population

Zwischen dem 25.02.2019 und dem 05.04.2021 wurden insgesamt 1.141 Patient:innen gescreent und 867 im Verhältnis 1:1:1 auf die Arme AV, AVO und FCR/BR randomisiert. Das mediane Alter der Patient:innen lag in allen drei Armen bei 61 Jahren. Der Anteil an Frauen lag im AV-Arm bei 38,8%, im AVO-Arm bei 30,8% und im FCR-/BR-Arm bei 36,9%. Die Patient:innen stammten vorrangig aus Europa (AV: 63,2%; AVO: 62,6%; FCR/BR: 63,1%). Eine 11q-Deletion lag bei 17,5% der Patient:innen im AV-Arm, 19,6% im AVO-Arm und 15,9% im FCR-/BR-Arm vor und 57,4%, 59,1% und 59,3% der Patient:innen in den jeweiligen Armen hatten einen uIGHV-Status. Die demographischen Charakteristika und Krankheitscharakteristika waren zwischen den Gruppen ausgewogen.

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 92,4% der Patient:innen im AV-Arm, 85,7% im AVO-Arm sowie 72,8% der Patient:innen im Vergleichsarm noch in der Studie. Alle Patient:innen hatten die Studienbehandlung abgeschlossen oder abgebrochen. Die mediane Nachbeobachtungszeit nach Abschluss der Behandlung betrug 30,9 Monate (Spanne 0 bis 52). Von den Patient:innen, die alle Behandlungen des zugewiesenen Therapiearms begonnen hatten, erhielten 90,2%, 76,8% bzw. 80,6% die zugewiesene Behandlung für die im Protokoll definierten Anzahl von Behandlungszyklen.

Gesamtüberleben

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts (30.04.2024) waren im AV-Arm 6,2%, im AVO-Arm 12,9% und im FCR/BR-Arm 14,5% der Patient:innen verstorben. Unter der Therapie mit AV wurde das Risiko zu Versterben im Vergleich zur Behandlung mit FCR/BR statistisch signifikant um 67% verringert (HR [95%-KI]: 0,33 [0,18; 0,56]; $p < 0,0001$). Unter der Therapie mit AVO wurde das Risiko zu Versterben im Vergleich zur Behandlung mit FCR/BR um 24% verringert. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,76 [0,49; 1,18]; $p = 0,2224$). Eine prädefinierte Sensitivitätsanalyse, bei der Todesfälle durch COVID-19 zensiert wurden, zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für AVO im Vergleich zu FCR/BR (HR [95%-KI]: 0,47 [0,22; 0,95]; $p = 0,0341$) (Tabelle 4-32, Abbildung 4-5).

Progressionsfreies Überleben

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts (30.04.2024) war bei 30,6% der Patient:innen im AV-Arm und 19,6% der Patient:innen im AVO-Arm im Vergleich zu 32,8% im FCR/BR-Arm eine Krankheitsprogression oder ein Todesereignis aufgetreten. Im Vergleich zu FCR/BR wurde das Risiko eines Progressions- oder Todesereignis durch AV statistisch signifikant um 35% und durch AVO statistisch signifikant um 58% reduziert (AV vs. FCR/BR, HR [95%-KI]: 0,65 [0,49; 0,87]; $p = 0,0038$; AVO vs. FCR/BR, HR [95%-KI]: 0,42 [0,30; 0,59]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-32, Abbildung 4-6). In präspezifizierten Subgruppenanalysen zeigten sich insgesamt konsistente Ergebnisse. Unter AVO zeigte sich ein ausgeprägter Wirksamkeitsvorteil für Patient:innen mit uIGHV Status.

Ergebnisse zur Ansprechrate zeigten analog einen deutlichen Vorteil sowohl für AV als auch für AVO. Gemessen an der ORR, sprachen 92,8% der Patient:innen des AV-Arms, 92,7% des AVO-Arms und 75,2% des FCR/BR-Arms auf die jeweilige Therapie an (absolute Differenz, 17,6% bzw. 17,5%). Ein vollständiges Ansprechen erreichten 8,9% unter AV, 14,0% unter AVO, und 5,2% unter FCR/BR.

Tabelle 4-32: Zusammenfassung der Ergebnisse zum OS und PFS in der Studie AMPLIFY – Acalabrutinib+Venetoclax ± Obinutuzumab – FAS

Nutzendimension/ Endpunkt	AV (N=291)	AVO (N=286)	FCR/BR (N=290)	AV vs. FCR/BR	AVO vs. FCR/BR
	n (%)			HR [95%-KI] p-Wert	
Mortalität					
OS	18 (6,2)	37 (12,9)	42 (14,5)	0,33 [0,18; 0,56] <0,0001	0,76 [0,49; 1,18] 0,2224
Morbidität					
PFS	89 (30,6)	56 (19,6)	95 (32,8)	0,65 [0,49; 0,87] 0,0038	0,42 [0,30; 0,59] <0,0001
Datenschnitt: 30.04.2024 (Interimsanalyse)					
Für Details zur Auswertung siehe auch Abschnitt 4.2.5.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (1, 2).					

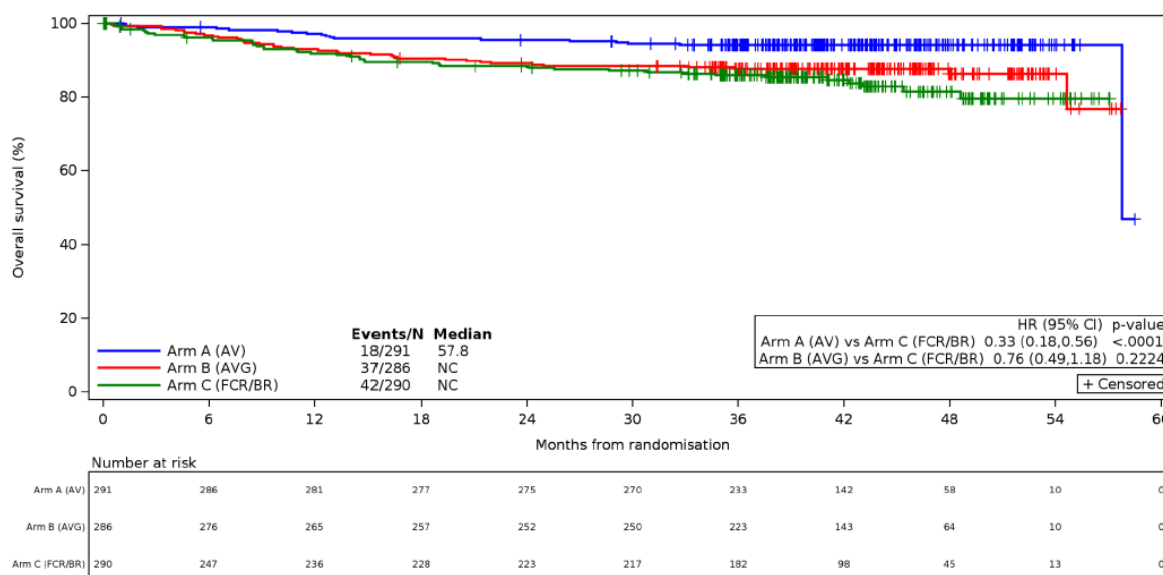


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben – FAS

Die Abkürzung „AVG“ entspricht der im vorliegenden Dossier verwendeten Abkürzung „AVO“.

Quelle: (1, 2).

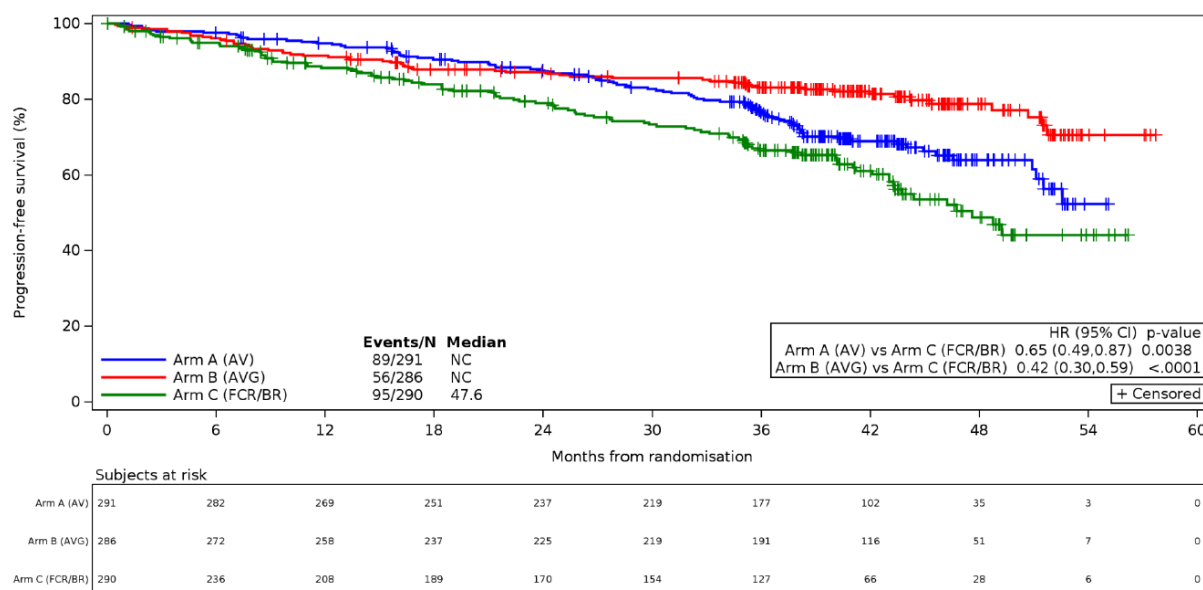


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben – FAS

Die Abkürzung „AVG“ entspricht der im vorliegenden Dossier verwendeten Abkürzung „AVO“.

Quelle: (1, 2).

Patient:innenberichtete Endpunkte

Zu Baseline zeigten sich für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 inkl. IL27 in allen drei Studienarmen niedrige Werte, die einen besseren subjektiven Gesundheitszustand indizieren. Diese konnten bis zum Ende der Behandlung und auch im nachfolgenden PTFU aufrechterhalten werden. Eine Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands konnte auch anhand der EQ-5D VAS bestätigt werden. Im gesamten Studienverlauf gab die Mehrheit der Patient:innen unter Beobachtung unabhängig vom Studienarm an, milde oder gar keine Symptome zu erleben (PGIS). Dabei bewerteten zwei Drittel der Patient:innen des AV- und des AVO-Arms zum Ende der Behandlung (Woche 49) die Veränderung der Symptome seit Beginn der Behandlung als viel besser (PGIC). Im FCR/BR-Arm traf dies auf nur etwa die Hälfte der Patient:innen zu (Behandlungsende in Woche 17). Der Einfluss einer Fatigue auf den Alltag der Patient:innen, erhoben anhand der Scores des FACIT-Fatigue, war zu Baseline in allen Studienarmen moderat. Dieser Status wurde im Verlauf der Studie AMPLIFY aufrechterhalten.

Tabelle 4-33: EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus - Werte im Zeitverlauf

Zeitpunkt	AV (N=291)		AVO (N=286)		FCR/BR (N=290)	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)
Baseline	260	68,97 (20,50)	259	69,05 (19,96)	233	67,95 (21,42)
Behandlungsende FCR/BR ^a	257	75,19 (16,30)	249	74,23 (17,60)	206	74,31 (17,59)
Behandlungsende AV/AVO ^b	253	79,77 (15,53)	238	77,51 (15,70)	188	78,23 (16,76)
1-Jahr PTFU ^c	225	81,55 (15,92)	200	79,49 (16,21)	165	78,99 (16,65)
2-Jahr PTFU ^d	201	80,76 (14,75)	188	81,86 (14,71)	142	80,16 (15,46)
3-Jahr PTFU ^e	58	82,47 (13,93)	74	78,26 (15,03)	11	81,82 (21,67)
a: Behandlungsende FCR/BR: Werte zu Woche 17. b: Behandlungsende AV/AVO: Werte zu Woche 49 für AV/AVO, Werte zu Woche 53 für FCR/BR. c: 1-Jahr PTFU: Werte zu Woche 97 für AV/AVO, Werte zu Woche 101 für FCR/BR. d: 2-Jahres-PTFU: Werte zu Woche 157 für AV/AVO, Werte zu Woche 149 für FCR/BR. e: 3-Jahres PTFU: Werte zu Woche 205 für AV/AVO, Werte zu Woche 209 für FCR/BR. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1, 2).						

Tabelle 4-34: EQ-5D VAS - Werte im Zeitverlauf

Zeitpunkt	AV (N=291)		AVO (N=286)		FCR/BR (N=290)	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)
Baseline	256	71,43 (18,35)	255	71,85 (16,58)	231	72,58 (16,44)
Behandlungsende FCR/BR ^a	252	80,86 (13,35)	247	78,79 (14,67)	205	79,07 (14,84)
Behandlungsende AV/AVO ^b	253	82,89 (13,41)	238	80,82 (14,02)	188	81,27 (13,72)
1-Jahr PTFU ^c	225	84,32 (12,15)	199	83,58 (13,38)	164	82,18 (14,00)
2-Jahr PTFU ^d	200	83,82 (13,27)	187	84,84 (12,20)	140	83,09 (12,95)
3-Jahr PTFU ^e	57	85,72 (10,73)	74	83,77 (12,93)	11	85,73 (8,28)
a: Behandlungsende FCR/BR: Werte zu Woche 17. b: Behandlungsende AV/AVO: Werte zu Woche 49 für AV/AVO, Werte zu Woche 53 für FCR/BR. c: 1-Jahr PTFU: Werte zu Woche 97 für AV/AVO, Werte zu Woche 101 für FCR/BR. d: 2-Jahres-PTFU: Werte zu Woche 157 für AV/AVO, Werte zu Woche 149 für FCR/BR. e: 3-Jahres PTFU: Werte zu Woche 205 für AV/AVO, Werte zu Woche 209 für FCR/BR. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1, 2).						

Sicherheit

UE mit CTCAE Grad ≥ 3 traten bei 53,6% der Patient:innen unter AV, 69,4% der Patient:innen unter AVO und 60,6% der Patient:innen unter FCR/BR auf. Bei 24,7% der Patient:innen im AV-Arm, 38,4% im AVO-Arm und 27,4% im FCR/BR-Arm trat ein SUE auf. Therapieabbrüche aufgrund von UE traten unter Behandlung mit Acalabrutinib im AV-Arm bei 7,9% der Patient:innen und im AVO-Arm bei 20,1% der Patient:innen auf. Im FCR/BR-Arm brachen 10,8% der Patient:innen die Therapie aufgrund von UE ab. Tabelle 4-35 zeigt die Gesamtraten der UE sowie eine Auswahl relevanter UE auf Ebene der SOC/PT. Die unter AV am häufigsten ($\geq 5\%$) berichtete Nebenwirkung des Grades ≥ 3 war Neutropenie. Die unter AVO am häufigsten ($\geq 5\%$) berichteten Nebenwirkungen des Grades ≥ 3 waren Neutropenie und Thrombozytopenie. Bei 12,4% der Patient:innen unter AV und bei 23,6% der Patient:innen unter AVO wurden schwere (Grad ≥ 3) Infektionen berichtet (am häufigsten COVID-19-bedingt).

Im Versorgungsalltag ist das Sicherheitsprofil von Acalabrutinib sowie der Kombinationspartner Venetoclax und Obinutuzumab allgemein bekannt. Auftretende UE können durch erfahrene Ärzt:innen schnell und sicher behandelt werden. Hier zeigte sich unter der Behandlung mit AV und AVO ein langfristiger Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie eine anhaltend geringe Symptomlast.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-35: Zusammenfassung der Ergebnisse zu UE in der Studie AMPLIFY – Acalabrutinib+Venetoclax ± Obinutuzumab – FAS

Studie Ereignis/SOC <i>PT</i>	AV (N=291 ^a) n ^b (%)		AVO (N=284 ^a) n ^b (%)		FCR/BR (N=259 ^a) n ^b (%)	
AMPLIFY						
Gesamtraten						
UE	270 (92,8)		269 (94,7)		236 (91,1)	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	156 (53,6)		197 (69,4)		157 (60,6)	
SUE	72 (24,7)		109 (38,4)		71 (27,4)	
Therapieabbruch aufgrund von UE	23 (7,9)		57 (20,1)		28 (10,8)	
UE nach SOC und PT	Gesamtrate	CTCAE-Grad ≥3	Gesamtrate	CTCAE-Grad ≥3	Gesamtrate	CTCAE-Grad ≥3
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	110 (37,8)	85 (29,2)	140 (49,3)	117 (41,2)	130 (50,2)	107 (41,3)
<i>Neutropenie</i>	90 (30,9)	78 (26,8)	114 (40,1)	100 (35,2)	99 (38,2)	84 (32,4)
<i>Thrombozytopenie</i>	13 (4,5)	4 (1,4)	24 (8,5)	17 (6,0)	33 (12,7)	22 (8,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	148 (50,9)	36 (12,4)	153 (53,9)	67 (23,6)	82 (31,7)	26 (10,0)
Datenschnitt: 30.04.2024 (Interimsanalyse)						
a: Anzahl analysierter Patient:innen.						
b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. Patient:innen mit mehreren Ereignissen in derselben Kategorie werden unabhängig von der Anzahl der Vorkommnisse einmal pro Kategorie/SOC und PT gezählt.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: (1, 2).						

Schlussfolgerungen zum medizinischen Nutzen

Acalabrutinib ist ein hochwirksamer, selektiver und kovalenter BTK-Inhibitor der zweiten Generation, der seit 2020 bereits zur Erstlinientherapie bei CLL zugelassen ist, sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Obinutuzumab. Im neuen AWG, als zeitlich-befristete Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab bei Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Acalabrutinib in der pivotalen Phase III-Studie AMPLIFY untersucht.

Im AWG besteht ein hoher, ungedeckter therapeutischer Bedarf an zeitlich begrenzten Therapieregimen, die Patient:innen die Möglichkeit therapiefreier Zeit und kürzerer Arzneimittelexposition, bei gleichzeitig guter Verträglichkeit und hoher Wirksamkeit bieten. Derzeit verfügbare zeitlich begrenzte Therapien sind aufgrund erhöhter Kardiotoxizität oder einem höheren Risiko für TLS, Infektanfälligkeit sowie reduzierter Wirksamkeit bei Patient:innen mit genetischen Risikofaktoren nicht uneingeschränkt geeignet. Dieser Bedarf wird durch die Kombinationstherapie aus Acalabrutinib und Venetoclax (AV) mit oder ohne Obinutuzumab (AVO) adressiert.

Sowohl die Behandlung mit AV als auch mit AVO zeigte eine erhebliche Reduktion des Risikos für ein Progressions- oder Todesereignis, welches sich zudem in einem deutlich verbesserten OS zugunsten von AV widerspiegelt. Unter AVO zeigte sich ein ausgeprägter Wirksamkeitsvorteil bei Patient:innen mit uIGHV-Status. Die Ergebnisse der patient:innenberichteten Endpunkte zeigten für AV und AVO einen langfristigen Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Erhalt der geringen Symptomlast. Unter AV zeigte sich insgesamt ein günstiges Sicherheitsprofil, die im AV-Arm und AVO-Arm auftretenden UE entsprechen den Nebenwirkungsprofilen der Einzelsubstanzen und bestätigen das bereits etablierte Sicherheitsprofil von Acalabrutinib. Aufgrund des konsistent starken Wirksamkeitsvorteils, des vorteilhaften Sicherheitsprofils sowie der rein oralen Administration ist AV für ein breites Kollektiv an Patient:innen in der Zielpopulation geeignet. Unter AVO lässt sich ein tieferes Ansprechen mit ausgeprägten Wirksamkeitsvorteilen bei Patient:innen mit genetischem Risiko und im Vergleich zu AV erhöhten Raten an UE, erreichen.

Zusammengefasst zeigen die Studienergebnisse deutliche positive Effekte zugunsten von Acalabrutinib bezüglich der maßgeblichen patient:innenrelevanten Therapieziele. Die Kombinationstherapie aus Acalabrutinib und Venetoclax (AV) mit oder ohne Obinutuzumab (AVO) stellt vor dem Hintergrund einer signifikanten Verzögerung der Krankheitsprogression und einem deutlich reduzierten Mortalitätsrisiko bei sehr guter Verträglichkeit eine neue, zeitlich begrenzte, zielgerichtete und dabei hochwirksame Option zur Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs dar.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsenen Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL	Zusatznutzen nicht belegt ^a
a: Der Nachweis eines Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V ist anhand der vorliegenden Studie aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zVT formal nicht möglich. Obgleich der Zusatznutzen gemäß den Anforderungen des AMNOG nicht abbildbar ist, stellt die Kombinationstherapie aus Acalabrutinib und Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab eine neue, zeitlich begrenzte, zielgerichtete und dabei hochwirksame Option zur Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs dar. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁰) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²¹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁸ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Acerta Pharma B.V. Interim Clinical Study Report (Edition Number 1.0; 16.09.2024). A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination with Venetoclax with and without Obinutuzumab Compared to Investigator's Choice of Chemoimmunotherapy in Subjects with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Without del(17p) or TP53 Mutation (AMPLIFY). 2024.
2. Acerta Pharma B.V. Interim Clinical Study Report (Section Tables and Figures). A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination with Venetoclax with and without Obinutuzumab Compared to Investigator's Choice of Chemoimmunotherapy in Subjects with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Without del(17p) or TP53 Mutation (AMPLIFY). 2024.
3. Brown Jennifer R, Seymour John F, Jurczak W, Aw A, Wach M, Illes A, et al. Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2025;392(8):748-62.
4. Davids MS, Ryan CE, Lampson BL, Ren Y, Tyekucheva S, Fernandes SM, et al. Phase II Study of Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab in a Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia Population Enriched for High-Risk Disease. *J Clin Oncol*. 2024;Jco2402503.
5. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence® 100 mg Filmtabletten [Stand: Juni 2025]. 2025.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beratungsanforderung 2024-B-219. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. 2024.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beratungsanforderung 2025-B-062. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. 2025.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung. Dossiererstellung - Datenbanken zur Suche in Studienregistern. 2025. Aufgerufen am: 02.05.2025. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#datenbanken-zur-suche-in-studienregistern>

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Arbeitspapier: Evaluation regelhafter Suchen im ICTRP Search Portal. IQWiG-Berichte – Nr. 1742 (Projekt: GA23-03): Stand: 07.03.2024. 2024. Aufgerufen am: 02.05.2025. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/ga23-03_evaluation-regelhafter-suchen-im-ictrp-search-portal_arbeitspapier_v1-0.pdf.
10. Acerta Pharma B.V. Interim Clinical Study Report (Edition Number 1.0; 16.09.2024). A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination with Venetoclax with and without Obinutuzumab Compared to Investigator's Choice of Chemoimmunotherapy in Subjects with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Without del(17p) or TP53 Mutation (AMPLIFY). Appendix 16.1.9 (Documentation of Statistical Methods and Supporting Statistical Analysis). 2024.
11. Acerta Pharma B.V. Interim Clinical Study Report (Edition Number 1.0; 16.09.2024). A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination with Venetoclax with and without Obinutuzumab Compared to Investigator's Choice of Chemoimmunotherapy in Subjects with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Without del(17p) or TP53 Mutation (AMPLIFY). Appendix 16.1.1 (Protocol and Protocol Amendments). 2024. 2024.
12. Clinicaltrials.gov. NCT03836261 . Study of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With Venetoclax (ABT-199), With and Without Obinutuzumab (GA101) Versus Chemoimmunotherapy for Previously Untreated CLL (AMPLIFY). 2025. Aufgerufen am: 02.05.2025. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03836261>.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 - in Kraft getreten am 1. April 2009 - zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Oktober 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 28.05.2025 B2 in Kraft getreten am 29. Mai 2025. 2025.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023.
15. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2025. Aufgerufen am: 05.05.2025. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
16. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. The oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.
17. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018;131(25):2745-60.
18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO). Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013.
19. Hallek M. Chronic Lymphocytic Leukemia: 2025 Update on the Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. American journal of hematology. 2025;100(3):450-80.

20. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. EMA/CHMP/205/95 Rev.6. 2023. Aufgerufen am: 02.05.2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf.
21. Velikova G, Coens C, Efficace F, Greimel E, Groenvold M, Johnson C, et al. Health-Related Quality of Life in EORTC clinical trials — 30 years of progress from methodological developments to making a real impact on oncology practice. European Journal of Cancer Supplements. 2012;10(1):141-9.
22. Bottomley A, Reijneveld JC, Koller M, Flechtner H, Tomaszewski KA, Greimel E, et al. Current state of quality of life and patient-reported outcomes research. Eur J Cancer. 2019;121:55-63.
23. Fayers P AN, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3rd Edition. 2001. Aufgerufen am: 02.05.2025. Verfügbar unter: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>.
24. Hjerstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. J Clin Oncol. 1995;13(5):1249-54.
25. Determann MM, Kollenbaum VE, Henne-Bruns D. [Utility of the questionnaire for quality of life EORTC-QLQ-C30 in psycho-oncological outcome research]. Zentralbl Chir. 2004;129(1):14-7. Der Nutzen des Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität EORTC-QLQ-C30 für die psychoonkologische Outcomeforschung.
26. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-76.
27. Cocks K, Wells JR, Johnson C, Schmidt H, Koller M, Oerlemans S, et al. Content validity of the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30 for use in cancer. Eur J Cancer. 2023;178:128-38.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab). 2020.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Zanubrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie (CLL), rezidiert/refraktär). 2023.
30. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide Version 3.0. 2019. Aufgerufen am: 02.05.2025. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/wp-content/uploads/2023/11/EQ-5D-5LUserguide-23-07.pdf>.
31. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care. 2005;6(2):124-30.
32. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics. 2007;25(5):365-84.

33. Tam CS, Nicole L, M. OBS, Lugui Q, Keri Y, Gisoo B, et al. Health-related quality of life outcomes associated with zanubrutinib versus ibrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: results from the ALPINE Trial. *Current Medical Research and Opinion*. 2023;39(11):1497-503.
34. Montillo M, Illés Á, Robak T, Pristupa AS, Wach M, Egyed M, et al. Idelalisib addition has neutral to beneficial effects on quality of life in bendamustine/rituximab-treated patients: results of a phase 3, randomized, controlled trial. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2019;17(1):173.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Polatuzumab Vedotin (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP), Erstlinie). 2024.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison). 2024.
37. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *The journal of pain*. 2008;9(2):105-21.
38. Geisser ME, Clauw DJ, Strand V, Gendreau MR, Palmer R, Williams DA. Contributions of change in clinical status parameters to Patient Global Impression of Change (PGIC) scores among persons with fibromyalgia treated with milnacipran. *Pain*. 2010;149(2):373-8.
39. Ko Y-C, Lee C-H, Wu C-S, Huang Y-J. Comparison of efficacy and safety of gabapentin and duloxetine in painful diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(11):e14576.
40. Perrot S, Lantéri-Minet M. Patients' Global Impression of Change in the management of peripheral neuropathic pain: Clinical relevance and correlations in daily practice. *European journal of pain (London, England)*. 2019;23(6):1117-28.
41. Bjelic-Radisic V, Trutnovsky G, Tamussino K, Aigmüller T, Hanzal E, Greimel E. Validierung der deutschen Versionen der Patient Global Impression of Severity (PGI-S) und Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) Fragebögen bei Patientinnen mit Harninkontinenz. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2013;73(05):P66.
42. Snyder ES, Tao P, Svetnik V, Lines C, Herring WJ. Use of the single-item Patient Global Impression-Severity scale as a self-reported assessment of insomnia severity. *Journal of sleep research*. 2021;30(1):e13141.
43. Viktrup L, Hayes RP, Wang P, Shen W. Construct validation of patient global impression of severity (PGI-S) and improvement (PGI-I) questionnaires in the treatment of men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *BMC urology*. 2012;12:30.
44. Yalcin I, Bump RC. Validation of two global impression questionnaires for incontinence. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;189(1):98-101.

45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). 2021.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Avapritinib (nAWG). 2022. Aufgerufen am: 02.05.2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5640/2022-04-01_Nutzenbewertung-G-BA_Avapritinib_D-798.pdf.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Luspatercept (neues Anwendungsgebiet: β -Thalassämie, nicht-transfusionsabhängige Anämie). 2023.
48. Cella D, de la Loge C, Fofana F, Guo S, Ellis A, Fleurinck C, et al. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue (FACIT-Fatigue) scale in patients with axial spondyloarthritis: psychometric properties and clinically meaningful thresholds for interpretation. *Journal of Patient-Reported Outcomes*. 2024;8(1):92.
49. Eek D, Ivanescu C, Corredoira L, Meyers O, Cella D. Content validity and psychometric evaluation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue scale in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Patient-Reported Outcomes*. 2021;5(1):27.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Crovalimab (Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, ≥ 12 Jahre, ≥ 40 kg). 2025.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie). 2024.
52. Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer*. 2002;94(2):528-38.
53. Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *The oncologist*. 2000;5(5):353-60.
54. National Institutes of Health (NIH). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Published: November 27, 2017. 2017.
55. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, Fürstenau M, von Tresckow J, Zhang C, et al. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England journal of medicine*. 2023;388(19):1739-54.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²² Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	20.05.2025
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche
Suchfilter	_a

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Acalabrutinib.mp.	227
2	Calquence.mp.	10
3	(ACP-196 or ACP 196or ACP196).mp.	34
4	UNII-I42748ELQW.mp.	0
5	"4-{8-Amino-3-[(2S)-1-(2-butynoyl)-2-pyrrolidinyl]imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl}-N-(2-pyridinyl)benzamide".mp.	0
6	1420477-60-6.mp	14
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	234
8	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/	781
9	(chronic adj4 lymph* adj4 leuk?em*).mp.	2.308
10	(chronic adj4 (B-cell or B-lymphocytic) adj4 leuk?em*).mp.	893
11	((small cell or small B-cell) adj4 lymphom*).mp.	65
12	(lymphocytic adj4 lymphom*).mp.	546
13	(CLL or SLL).ti,ab.	1.994
14	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	2.878
15	7 and 14	152
16	remove duplicates from 15	75
a: Es wurde bei der Suche nicht auf einen bestimmten Studientyp eingeschränkt, daher wurde kein Suchfilter verwendet.		

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	20.05.2025
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2023 ^a Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 ^b

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Acalabrutinib.mp.	595
2	Calquence.mp.	11
3	(ACP-196 or ACP 196or ACP196).mp.	23
4	UNII-I42748ELQW.mp.	1
5	"4-{8-Amino-3-[(2S)-1-(2-butynoyl)-2-pyrrolidinyl]imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl}-N-(2-pyridinyl)benzamide".mp.	0
6	1420477-60-6.mp	1
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	601
8	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/	19.754
9	(chronic adj4 lymph* adj4 leuk?em*).mp.	32.361
10	(chronic adj4 (B-cell or B-lymphocytic) adj4 leuk?em*).mp.	21.129
11	((small cell or small B-cell) adj4 lymphom*).mp.	1.274
12	(lymphocytic adj4 lymphom*).mp.	4.687
13	(CLL or SLL).ti,ab.	18.805
14	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	37.185
15	7 and 14	343
16	exp randomized controlled trial/	641.957
17	controlled clinical trial.pt.	95.693
18	randomi#ed.ab.	828.369
19	placebo.ab.	259.143
20	clinical trials as topic.sh.	205.167
21	randomly.ab.	461.652
22	trial.ti.	337.820
23	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	1.741.005
24	exp animals/ not humans.sh.	5.347.725
25	23 not 24	1.607.853
26	randomized controlled trial.pt.	640.136
27	randomi#ed.mp.	1.189.505
28	placebo*.mp.	282.174

29	26 or 27 or 28	1.269.513
30	15 and 25	61
31	15 and 29	42
32	30 or 31	63
33	limit 32 to (english or german)	63
34	remove duplicates from 33	63
a: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision). In: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Metzendorf M-I, Noel-Storr A, Paynter R, Rader T, Thomas J, Wieland LS. Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision). In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated February 2024). Cochrane, 2024. b: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.		

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	20.05.2025
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 ^a

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp acalabrutinib/	2.728
2	Acalabrutinib.mp.	2.833
3	Calquence.mp.	85
4	(ACP-196 or ACP 196 or ACP196).mp.	176
5	UNII-I42748ELQW.mp.	0
6	"4-{8-Amino-3-[(2S)-1-(2-butyryl)-2-pyrrolidinyl]imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl}-N-(2-pyridinyl)benzamide".mp.	0
7	1420477-60-6.m.	2.649
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	2.847
9	exp chronic lymphatic leukemia/	59.900
10	(chronic adj4 lymph* adj4 leuk?em*).mp.	60.183
11	(chronic adj4 (B-cell or B-lymphocytic) adj4 leuk?em*).mp.	5.714
12	((small cell or small B-cell) adj4 lymphom*).mp.	1.892
13	(lymphocytic adj4 lymphom*).mp.	9.501
14	(CLL or SLL).ti,ab.	37.159
15	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	78.980
16	8 and 15	1.627
17	random*.tw.	2.285.472
18	placebo*.mp.	585.127
19	double-blind*.tw.	283.909
20	17 or 18 or 19	2.580.814
21	16 and 20	213
22	21 not Medline.cr.	211
23	limit 22 to (english or german)	211
24	remove duplicates from 23	167

a: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	19.05.2025
Suchstrategie	Acalabrutinib OR Calquence OR ACP-196 OR (ACP 196) OR ACP196 OR UNII-I42748ELQW OR 1420477-60-6 [<i>Other Terms</i>]
Treffer	180

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	19.05.2025
Suchstrategie	Acalabrutinib OR Calquence OR ACP-196 OR (ACP 196) OR ACP196 OR UNII-I42748ELQW OR 1420477-60-6 [<i>SearchTerm</i>]
Treffer	42

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	21.05.2025
Eingabeoberfläche	Product Name und/oder Active Substance name/INN
Suchstrategie I	Product Name: Acalabrutinib OR ACP 196 OR ACP196 OR ACP-196 OR Calquence OR UNII-I42748ELQW OR 4-{8-Amino-3-[(2S)-1-(2-butynoyl)-2- pyrrolidinyl]imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl}-N-(2-pyridinyl)benzamide OR 1420477-60-6
Treffer	0
Suchstrategie II	Active Substance name/INN: Acalabrutinib OR ACP 196 OR ACP196 OR ACP-196 OR Calquence OR UNII-I42748ELQW OR 4-{8-Amino-3-[(2S)-1-(2-butynoyl)-2- pyrrolidinyl]imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl}-N-(2-pyridinyl)benzamide OR 1420477-60-6
Treffer	0
Gesamttreffer	0

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Arzneimittel-Informationssystem (AMIce)
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/amguifree/?accessid=amis_off_am_ppv&lang=de
Datum der Suche	21.05.2025
Eingabeoberfläche	Arzneimittelname und/oder Stoffname
Suchstrategie	Acalabrutinib OR ACP 196 OR ACP196 OR ACP-196 OR Calquence OR UNII-I42748ELQW OR 4-{8-Amino-3-[(2S)-1-(2-butynoyl)-2- pyrrolidinyl]imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl}-N-(2-pyridinyl)benzamide OR 1420477-60-6
Treffer	8

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Internetseite des G-BA
Internetadresse	https://www.g-ba.de/sys/suche/
Datum der Suche	20.05.2025
Eingabeoberfläche	Allgemeines Suchfeld
Suchstrategie	Acalabrutinib OR ACP 196 OR ACP196 OR ACP-196 OR Calquence OR UNII-I42748ELQW, 4-{8-Amino-3-[(2S)-1-(2-butynoyl)-2- pyrrolidinyl]imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl}-N-(2-pyridinyl)benzamide OR 1420477-60-6
Treffer	488

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
1	Ryan CE, Davids MS, et al. 2022. MAJIC: A Phase III Trial of Acalabrutinib + Venetoclax versus Venetoclax + Obinutuzumab in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 18(33), 3689.	Intervention
2	Mahadevia H., Ponvilawan B., et al. 2025. Incidence of pneumonia among bruton tyrosine kinase inhibitors in chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Annals of Hematology.	Intervention
3	Eichhorst B., Ghia P., et al. 2024. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. Annals of Oncology 35(9), 762	Publikationstyp
4	Nguyen T.T., Nhu N.T., et al. 2023. Efficacy and Safety of Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Plus Anti-CD20 Antibody Therapy Compared With Chemoimmunotherapy as Front-line Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Journal of Immunotherapy 46(8), 299.	Intervention
5	Nguyen T.T., Nhu N.T., et al. 2023. Efficacy and Safety of Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Monotherapy Compared with Combination Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers 15(7), 1996.	Intervention
6	Arustamyan M., Kibrik P., et al. 2022. The safety of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in B-cell malignancies: A systematic review". European Journal of Haematology 109(6), 696.	Intervention
7	Vassilopoulos S., Tran Q.-L., et al. 2022. CLL-105 Cumulative Incidence of Grade 3 or Higher Infections in Patients With CLL/SLL Treated With BTKi-Based Regimens. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 22(Supplement 2), S264.	Publikationstyp
8	Wen, Tingyu, Sun, Guangyi, Jiang, et al. 2025. Comparing the efficacy and safety of first-line treatments for chronic lymphocytic leukemia: a network meta-analysis. Journal of the National Cancer Institute 117(2), 322.	Intervention
9	Yin, Shuo, Zheng, Xiaohong, et al. 2024. Efficacy and safety of new-generation Bruton tyrosine kinase inhibitors in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: a systematic review and meta-analysis. Annals of hematology 103(7), 2231.	Intervention
10	Rizzuto, Andrea, Pirrera, Angelo, et al. 2023. Molecular-Biology-Driven Frontline Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia: A Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. International journal of molecular sciences 24(12).	Intervention

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
11	Htut, Thura W, Han, Myat M, et al. 2021. Acalabrutinib-related second primary malignancies and nonmelanoma skin cancers in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials (RCTs). EJHaem 2(1), 112.	Intervention

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV</i>			
1	NCT06428019	AbbVie. 2025 Mai 4. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Risk of Tumor Lysis Syndrome (TLS) in Adult Participants Receiving Oral Venetoclax in Combination With Intravenously Infused Obinutuzumab or Oral Acalabrutinib for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06428019	Intervention
2	NCT06211413	Abramson Cancer Center at Penn Medicine. . ClinicalTrials.gov: Hypertension and Arrhythmias in CLL Patients Treated with BTK Inhibitors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06211413	Intervention
3	NCT04626791	Academic and Community Cancer Research United. . ClinicalTrials.gov: Modified VR-CAP and Acalabrutinib as First Line Therapy for the Treatment of Transplant-Eligible Patients With Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04626791	Population
4	NCT02735876	Acerta Pharma BV. 2016 Mai 13. ClinicalTrials.gov: A Study of Acalabrutinib in Combination With Rituximab Versus Ibrutinib Versus Acalabrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02735876	Population
5	NCT02387762	Acerta Pharma BV. 2019 Apr 2. ClinicalTrials.gov: ACP-196 Versus Placebo in Subjects With Rheumatoid Arthritis on Background Methotrexate. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02387762	Population
6	NCT02570711	Acerta Pharma BV. 2019 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Phase 2, Nab Paclitaxel/Gemcitabine Alone and in Combination With ACP-196 in Subjects With Metastatic Pancreatic Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02570711	Population
7	NCT02351739	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Study of the Combination of ACP-196 and Pembrolizumab in Subjects With Platinum Resistant Urothelial Bladder Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02351739	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
8	NCT02448303	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 12. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab Alone and In Combination With Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02448303	Population
9	NCT02454179	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 12. ClinicalTrials.gov: Study of the Combination of Acalabrutinib (ACP-196) and Pembrolizumab in Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02454179	Population
10	NCT02537444	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib (ACP-196) Alone and in Combination With Pembrolizumab in Ovarian Cancer (KEYNOTE191). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02537444	Population
11	NCT02211014	Acerta Pharma BV. 2020 Jul 31. ClinicalTrials.gov: An Open-Label, Phase 1b Study of Acalabrutinib With and Without Dexamethasone in Subjects With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02211014	Population
12	NCT03205046	Acerta Pharma BV. 2021 Jan 6. ClinicalTrials.gov: A Study of Acalabrutinib and Vistusertib in Subjects With Relapsed/Refractory B-cell Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03205046	Population
13	NCT04867980	Acerta Pharma BV. 2021 Apr 30. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of ACP-196 on the Heart Rate-corrected QT Interval in Healthy Adult Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04867980	Population
14	NCT04867941	Acerta Pharma BV. 2021 Apr 30. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Hepatic Insufficiency on the Pharmacokinetics (PK) of ACP-196. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04867941	Population
15	NCT04876807	Acerta Pharma BV. 2021 Mai 7. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of an Acidic Formulation of Acalabrutinib (ACP-196), Acidic Beverage, or Grapefruit Juice on the Pharmacokinetics (PK) of ACP-196 Alone and Coadministered With Omeprazole. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04876807	Population
16	NCT04898101	Acerta Pharma BV. 2021 Mai 24. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of [14C]Acp-196 (Acalabrutinib) in Healthy Adult Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04898101	Population
17	NCT04901923	Acerta Pharma BV. 2021 Mai 26. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Food Effects, and Drug-drug Interactions of ACP-196 in Healthy Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04901923	Population
18	NCT04905043	Acerta Pharma BV. 2021 Jun 3. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Gastric pH on Acalabrutinib Pharmacokinetics (PK) in Healthy Adult Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04905043	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
19	NCT04914936	Acerta Pharma BV. 2021 Jun 7. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the One-way Interaction of Calcium Carbonate, Omeprazole, or Rifampin on ACP-196. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04914936	Population
20	NCT03968848	Acerta Pharma BV. 2021 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Investigate the Influence of Severe Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Acalabrutinib and Its Metabolite. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03968848	Population
21	NCT04497948	Acerta Pharma BV. 2021 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Study With Best Supportive Care in Participants Hospitalized With COVID-19. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04497948	Population
22	NCT03527147	Acerta Pharma BV. 2022 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Platform Study for the Treatment of Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma (PRISM Study). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03527147	Population
23	NCT02180711	Acerta Pharma BV. 2024 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Study of Acalabrutinib Alone or in Combination Therapy in Subjects With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02180711	Population
24	NCT02477696	Acerta Pharma BV. 2025 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Study of Acalabrutinib (ACP-196) Versus Ibrutinib in Previously Treated Participants With High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02477696	Population
25	NCT02717624	Acerta Pharma BV. 2025 Feb 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Acalabrutinib in Combination With Rituximab + (Bendamustine or Venetoclax) in Subjects With MCL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02717624	Population
26	NCT02970318	Acerta Pharma BV. 2025 Feb 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Acalabrutinib vs Investigator's Choice of Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in R/R CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02970318	Population
27	NCT02296918	Acerta Pharma BV. 2025 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in Combination With Anti-CD20 and Venetoclax in Relapsed/Refractory or Untreated CLL/SLL/PLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02296918	Studientyp
28	NCT02157324	Acerta Pharma BV. 2025 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in Combination With ACP-319, for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02157324	Intervention
29	NCT02337829	Acerta Pharma BV. 2025 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in Patients With Relapsed/Refractory and Treatment naive Deletion 17p CLL/SLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02337829	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
30	NCT02213926	Acerta Pharma BV. 2025 Mai 14. ClinicalTrials.gov: An Open-label, Phase 2 Study of ACP-196 (Acalabrutinib) in Subjects With Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02213926	Population
31	NCT02717611	Acerta Pharma BV. 2025 Mai 16. ClinicalTrials.gov: A Study of ACP-196 (Acalabrutinib) in Subjects With Relapsed/Refractory CLL and Intolerant of Ibrutinib Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02717611	Population
32	NCT04529772	Acerta Pharma BV. . ClinicalTrials.gov: A Combination of Acalabrutinib With R-CHOP in Subjects With Previously Untreated Non-GCB DLBCL (ACE-LY-312). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04529772	Population
33	NCT02586857	Acerta Pharma BV. . ClinicalTrials.gov: A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Study of ACP-196 in Subjects With Recurrent Glioblastoma Multiforme (GBM). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02586857	Population
34	NCT03328273	Acerta Pharma BV. . ClinicalTrials.gov: A Study of AZD6738 and Acalabrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03328273	Population
35	NCT02972840	Acerta Pharma BV. . ClinicalTrials.gov: A Study of BR Alone Versus in Combination With Acalabrutinib in Subjects With Previously Untreated MCL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02972840	Population
36	NCT05140096	Acerta Pharma BV. . ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Pharmacokinetics (PK) of Acalabrutinib and Its Active Metabolite (ACP-5862) When Administered Alone and With Moderate CYP3A4 Inhibitors Fluconazole or Isavuconazole in Healthy Adult Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05140096	Population
37	NCT02328014	Acerta Pharma BV. . ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With ACP-319, for Treatment of B-Cell Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02328014	Intervention
38	NCT02112526	Acerta Pharma BV. . ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib (ACP-196), a Btk Inhibitor, for Treatment of de Novo Activated B-cell (ABC) Subtype of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02112526	Population
39	NCT02475681	Acerta Pharma BV. . ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib, Obinutuzumab and Chlorambucil in Treatment naïve CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02475681	Intervention
40	NCT02362035	Acerta Pharma BV. . ClinicalTrials.gov: ACP-196 (Acalabrutinib) in Combination With Pembrolizumab, for Treatment of Hematologic Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02362035	Intervention
41	NCT02029443	Acerta Pharma BV. . ClinicalTrials.gov: ACP-196 (Acalabrutinib), a Novel Bruton Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia, Richter's Syndrome or Prolymphocytic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02029443	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
42	NCT02362048	Acerta Pharma BV. . ClinicalTrials.gov: ACP-196 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02362048	Population
43	NCT02180724	Acerta Pharma BV. . ClinicalTrials.gov: An Open-label, Phase 2 Study of ACP-196 in Subjects With Waldenström Macroglobulinemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02180724	Population
44	NCT03836261	Acerta Pharma BV. . ClinicalTrials.gov: Study of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With Venetoclax (ABT-199), With and Without Obinutuzumab (GA101) Versus Chemoimmunotherapy for Previously Untreated CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03836261	Vergleichstherapie
45	NCT03219047	Anderson Cancer Center MD. 2023 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Patient-Derived Xenografts in Personalizing Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03219047	Population
46	NCT04505254	Anderson Cancer Center MD. 2025 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and Obinutuzumab for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04505254	Intervention
47	NCT05495464	Anderson Cancer Center MD. 2025 Apr 20. ClinicalTrials.gov: A Pilot 'Window-3' Study of Acalabrutinib Plus Rituximab Followed by Brexucabtagene Autoleucel Therapy in Patients With Previously Untreated High-risk Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05495464	Population
48	NCT03128879	Anderson Cancer Center MD. 2025 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Venetoclax With Ibrutinib or Acalabrutinib in Pts. With High-risk CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03128879	Population
49	NCT04169737	Anderson Cancer Center MD. 2025 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and Venetoclax With or Without Early Obinutuzumab for the Treatment of High Risk, Recurrent, or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04169737	Population
50	NCT04189757	Anderson Cancer Center MD. 2025 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib for the Treatment of Ibrutinib-Intolerant Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04189757	Population
51	NCT04765111	Anderson Cancer Center MD. 2025 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and Rituximab for the Treatment of Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04765111	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
52	NCT04978584	Anderson Cancer Center MD. 2025 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Rituximab, Lenalidomide, Acalabrutinib, Tafasitamab Alone and With Combination Chemotherapy for the Treatment of Newly Diagnosed Non-germinal Center Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Smart Stop Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04978584	Population
53	NCT04404088	Anderson Cancer Center MD. . ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib, Lenalidomide, and Rituximab for the Treatment of CD20 Positive Stage III-IV, Grade 1-3a Follicular Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04404088	Population
54	NCT03946878	Anderson Cancer Center MD. . ClinicalTrials.gov: Venetoclax and Acalabrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03946878	Population
55	NCT04419389	Aprea T. . ClinicalTrials.gov: APR-246 in Combination With Acalabrutinib or Venetoclax Based Therapy in Subjects With R/R Non Hodgkin Lymphomas (NHL). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04419389	Population
56	NCT04477291	Aptose Biosciences Inc.. . ClinicalTrials.gov: A Study of CG-806 in Patients With Relapsed or Refractory AML or Higher-Risk MDS. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04477291	Population
57	NCT03162536	ArQule I. 2024 Nov 12. ClinicalTrials.gov: A Study of Nemtabrutinib (MK-1026) in Participants With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies (ARQ 531-101/MK-1026-001). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03162536	Population
58	NCT06319456	Ascentage Pharma Group Inc.. 2024 Mai 29. ClinicalTrials.gov: A Global Study of Lisafoclax (APG-2575) Combined With Acalabrutinib Versus Immunochemotherapy for Newly Diagnosed CLL/SLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06319456	Intervention
59	NCT04435483	AstraZeneca. 2020 Jul 22. ClinicalTrials.gov: A Study of Acalabrutinib Suspension to Evaluate Relative Bioavailability and Proton-pump Inhibitor Effect in Healthy Volunteers. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04435483	Population
60	NCT04488016	AstraZeneca. 2021 Feb 3. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Relative Bioavailability, Proton Pump Inhibitor (PPI) (Rabeprazole) Effect, Food Effect and Particle Size Effect of New Acalabrutinib Tablet in Healthy Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04488016	Population
61	NCT04380688	AstraZeneca. 2021 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Study With Best Supportive Care Versus Best Supportive Care in Subjects Hospitalized With COVID-19. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04380688	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
62	NCT04346199	AstraZeneca. 2021 Sep 17. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Study With Best Supportive Care Versus Best Supportive Care in Subjects Hospitalized With COVID-19. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04346199	Population
63	NCT04768985	AstraZeneca. 2022 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Bioequivalence of Acalabrutinib Tablet and Capsule. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04768985	Population
64	NCT04938141	AstraZeneca. 2024 Aug 5. ClinicalTrials.gov: MEOI and HRQoL in CLL Patients Treated With BTKis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04938141	Studientyp
65	NCT06548152	AstraZeneca. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: AQUALIS:QoL of CLL Patients Treated With Acalabrutinib in France, Retrospective Study Based on Data From PLATON Database. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06548152	Intervention
66	NCT04872621	AstraZeneca. 2024 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Calquence CLL rr Japan PMS_Japan Post-Marketing Surveillance (PMS) Study - All Patient Investigation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04872621	Population
67	NCT04930536	AstraZeneca. 2024 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Study in Indian Patients With Chronic Lymphocytic Leukaemia & Relapsed and Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04930536	Intervention
68	NCT03198650	AstraZeneca. 2025 Jan 27. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study of Acalabrutinib in Japanese Adult Patients With Advanced B-cell Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03198650	Population
69	NCT06564038	AstraZeneca. 2025 Feb 14. ClinicalTrials.gov: A Study of AZD0486 Monotherapy or in Combination With Other Anti-Cancer Agents for Mature B-Cell Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06564038	Population
70	NCT06839872	AstraZeneca. 2025 Feb 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Sequencing Strategy of Pirtobrutinib After Disease Progression on First-line Acalabrutinib Treatment for Adult Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06839872	Population
71	NCT05437250	AstraZeneca. 2025 Feb 24. ClinicalTrials.gov: National Acalabrutinib Observational Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05437250	Intervention
72	NCT06205498	AstraZeneca. 2025 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Real World Italian obSERvational Study - ARISE. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06205498	Studientyp
73	NCT04746950	AstraZeneca. 2025 Apr 6. ClinicalTrials.gov: ALICIA (Acalabrutinib in CLL Therapy). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04746950	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
74	NCT04630756	AstraZeneca. 2025 Apr 9. ClinicalTrials.gov: AZD4573 in Novel Combinations With Anti-cancer Agents in Patients With Advanced Blood Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04630756	Population
75	NCT06651970	AstraZeneca. 2025 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Monotherapy vs Investigator's Choice of Treatment in Patients With CL Leukaemia and Heart Failure. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06651970	Population
76	NCT05665374	AstraZeneca. 2025 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Calquence CLL 1L Japan PMS – Japan Post-Marketing Surveillance (PMS) Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05665374	Studientyp
77	NCT04075292	AstraZeneca. 2025 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Study of Acalabrutinib Versus Chlorambucil Plus Rituximab in Adult Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04075292	Intervention
78	NCT05557695	AstraZeneca. 2025 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Acalabrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukaemia in the United Kingdom. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05557695	Studientyp
79	NCT05645172	AstraZeneca. 2025 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Retention Rate of Acalabrutinib in a Non-interventional Setting. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05645172	Intervention
80	NCT05952024	AstraZeneca. 2025 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Study of Acalabrutinib and Rituximab in Untreated Elderly and/or Frail Patients With DLBCL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05952024	Population
81	NCT05999877	AstraZeneca. 2025 Mai 6. ClinicalTrials.gov: PICAROS - Acalabrutinib RWE on 1L CLL in Spain. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05999877	Intervention
82	NCT06170671	AstraZeneca. 2025 Mai 14. ClinicalTrials.gov: REAL-world Outcomes in CHronic Lymphocytic Leukemia Patients Receiving Acalabrutinib in Romania. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06170671	Intervention
83	NCT04564040	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: A Study in Healthy Subjects to Assess Bioavailability (Proportion of a Drug Which Enters the Circulation to Have an Active Effect) of Acalabrutinib Tablet and Protonpump Inhibitor Effect (Members of a Class of Medications That Inhibits in Gastric Acid Production) for Rabeprazole. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04564040	Population
84	NCT05951959	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: A Study of Acalabrutinib Plus Venetoclax and Rituximab in Participants With Treatment Na+ve Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05951959	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
85	NCT05057494	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: A Study of Acalabrutinib Plus Venetoclax Versus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05057494	Intervention
86	NCT04489797	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Effects of Proton-pump Inhibitor on Acalabrutinib Capsule When Administered Orally With COCA-COLA in Healthy Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04489797	Population
87	NCT04008706	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Safety Study in Untreated and Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04008706	Population
88	NCT03932331	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: Study of Acalabrutinib in Chinese Adult Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia or Other B-cell Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03932331	Population
89	NCT04855695	Austin IK. 2025 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Avo In R/R And Previously Untreated MCL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04855695	Population
90	NCT04116437	BeiGene. 2025 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib (BGB-3111) in Participants With Previously Treated B-Cell Lymphoma Intolerant of Prior Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi) Treatment. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04116437	Population
91	NCT03571568	BioInvent International AB. 2025 Apr 24. ClinicalTrials.gov: A Study of BI-1206 in Combination With Rituximab With or Without Acalabrutinib in Subjects With Indolent B-Cell NHL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03571568	Population
92	NCT04704323	Catapult T. 2025 Apr 6. ClinicalTrials.gov: CAP-100 for Subjects With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04704323	Population
93	NCT05922839	Chen M. 2024 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib in the Treatment of Relapsed/Refractory wAIHA. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05922839	Population
94	NCT04657094	City of Hope Medical Center. 2025 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib for the Treatment of Relapsed or Refractory Autoimmune Hemolytic Anemia in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04657094	Population
95	NCT06054776	City of Hope Medical Center. . ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib, Obinutuzumab, and Glofitamab for the Treatment of Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06054776	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
96	NCT04783415	City of Hope Medical Center. . ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib, Umbralisib, and Ublituximab for the Treatment of Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04783415	Population
97	NCT04484012	City of Hope Medical Center. . ClinicalTrials.gov: Modified Immune Cells (CD19 CAR T Cells) and Acalabrutinib for the Treatment of Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04484012	Population
98	NCT03580928	Dana-Farber Cancer Institute. 2024 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Initial Therapy of CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03580928	Studientyp
99	NCT04906902	Dana-Farber Cancer Institute. 2025 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in CNSL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04906902	Population
100	NCT05521178	Dana-Farber Cancer Institute. . ClinicalTrials.gov: Cardiotoxicities in Patients Receiving BTKi. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05521178	Intervention
101	NCT04337827	Deepa J. 2024 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Rituximab and Acalabrutinib in Newly Diagnosed B Cell Post Transplant Lymphoproliferative Disorder. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04337827	Population
102	NCT04115631	ECOG-ACRIN Cancer Research Group. . ClinicalTrials.gov: A Comparison of Three Chemotherapy Regimens for the Treatment of Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04115631	Population
103	NCT04883437	Emory University. . ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and Obinutuzumab for the Treatment of Previously Untreated Follicular Lymphoma or Other Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04883437	Intervention
104	NCT05205252	Epizyme I. 2023 Aug 15. ClinicalTrials.gov: A Study of Tazemetostat in Combination With Various Treatments in Participants With Blood Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05205252	Population
105	NCT04941716	Fred Hutchinson Cancer Center. 2024 Nov 19. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in Combination With Venetoclax for the Treatment of Refractory or Recurrent Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma, The AVENUE-2 Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04941716	Population
106	NCT04198922	Fred Hutchinson Cancer Center. 2025 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib for the Treatment of Chronic Graft Versus Host Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04198922	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
107	NCT04963946	French Innovative Leukemia Org. 2024 Jun 20. ClinicalTrials.gov: STop and Restart Acalabrutinib In fRail Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04963946	Intervention
108	NCT06524375	Genentech I. 2025 Mai 7. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Venetoclax on Participants Receiving a Covalent Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor (cBTKi) for First-line Chronic Lymphocytic Leukemia (1L CLL) to Achieve Deep Durable Remissions to Allow Off-treatment Period. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06524375	Population
109	NCT05197192	German CLL Study Group. . ClinicalTrials.gov: A Phase-3-trial of Acalabrutinib, Obinutuzumab & Venetoclax Compared to Obinutuzumab and Venetoclax in Previously Untreated Patients with High Risk CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05197192	Intervention
110	NCT04883749	German CLL Study Group. . ClinicalTrials.gov: Efficacy of Acalabrutinib in Very Old or Frail Patients with Treatment-na+ve or Relapsed/Refractory CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04883749	Intervention
111	NCT03787264	German CLL Study Group. . ClinicalTrials.gov: Sequential Regimen of Bendamustin-Debulking Followed by Obinutuzumab, Acalabrutinib and Venetoclax in Patients with Relapsed/refractory CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03787264	Population
112	NCT04685915	Inhye A. 2023 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Copanlisib Plus Ibrutinib or Acalabrutinib in R/R CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04685915	Population
113	NCT04646395	International Extranodal Lymphoma Study Group (. 2025 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Study of Acalabrutinib and Tafasitamab in MZL Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04646395	Population
114	NCT05517265	iOMEDICO AG. 2025 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With Direct Oral Anticoagulation (CICERO). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05517265	Intervention
115	NCT04155710	Iovance Biotherapeutics I. . ClinicalTrials.gov: Study of Autologous Peripheral Blood Lymphocytes in the Treatment of Patients With CLL or SLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04155710	Population
116	NCT04624633	Jennifer RB. 2025 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib, Umbralisib, and Ublituximab (AU2) In Relapsed and Untreated CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04624633	Intervention
117	NCT05038904	Johns Hopkins University. 2023 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Preventing Anaphylaxis With Acalabrutinib. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05038904	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
118	NCT05256641	Jonsson Comprehensive Cancer Center. . ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Maintenance for the Treatment of Patients With Large B-cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05256641	Population
119	NCT04502394	Kartos Therapeutics I. 2022 Aug 4. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of KRT-232 in Combination With Acalabrutinib in Subjects With R/R DLBCL or R/R CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04502394	Population
120	NCT03740529	Loxo Oncology I. 2025 Apr 6. ClinicalTrials.gov: A Study of Oral LOXO-305 in Patients With Previously Treated CLL/SLL or NHL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03740529	Population
121	NCT04666038	Loxo Oncology I. 2025 Apr 20. ClinicalTrials.gov: Study of LOXO-305 (Pirtobrutinib) Versus Investigator's Choice (Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab) in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04666038	Population
122	NCT04662255	Loxo Oncology I. 2025 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Study of BTK Inhibitor LOXO-305 Versus Approved BTK Inhibitor Drugs in Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04662255	Population
123	NCT04560322	Massachusetts General Hospital. 2024 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Venetoclax-Obinutuzumab +/- Acalabrutinib in R/R CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04560322	Population
124	NCT03516617	Mayo C. 2025 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib With or Without Obinutuzumab in Treating Patients With Early-Stage Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03516617	Intervention
125	NCT05388006	Mayo C. 2025 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib, Venetoclax and Durvalumab for the Treatment of Richter Transformation From Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05388006	Population
126	NCT05971251	Mayur N. . ClinicalTrials.gov: Addition of Loncastuximab Tesirine to Acalabrutinib , Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05971251	Population
127	NCT04722172	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. . ClinicalTrials.gov: A Study on Limiting Treatment Time With Acalabrutinib Combined With Obinutuzumab in People With CLL or SLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04722172	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
128	NCT06136559	Merck Sharp & Dohme LLC. 2025 Mai 15. ClinicalTrials.gov: A Study of Nemtabrutinib (MK-1026) Versus Comparator (Investigator's Choice of Ibrutinib or Acalabrutinib) in First Line (1L) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/ Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) (MK-1026-011/BELLWAVE-011). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06136559	Intervention
129	NCT03492125	MingSight Pharmaceuticals I. 2025 Apr 10. ClinicalTrials.gov: A Study Of The Selective PKC- ^α Inhibitor MS-553. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03492125	Intervention
130	NCT04836832	Narendranath E. 2022 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and Duvelisib for the Treatment of Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04836832	Population
131	NCT04002947	National Cancer Institute (. . ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib With DA-EPOCH-R or R-CHOP for People With Untreated Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04002947	Population
132	NCT04688151	National Health Research Institute. 2023 Nov 13. ClinicalTrials.gov: Rituximab, Acalabrutinib, and Durvalumab (RAD) in Primary CNS Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04688151	Population
133	NCT03685708	National Heart LaBIN. 2022 Feb 8. ClinicalTrials.gov: HEPLISAV-B Hepatitis B Vaccine in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and CLL Treated With Bruton's-Tyrosine Kinase Inhibitor (BTK-I). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03685708	Intervention
134	NCT03702231	National Heart LaBIN. 2023 Aug 4. ClinicalTrials.gov: Response to the SHINGRIX Varicella Zoster Virus (VZV) Vaccine in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and CLL Treated With Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor (BTK-I). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03702231	Intervention
135	NCT05214183	Nordic Lymphoma Group. 2024 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and Rituximab in Elderly Patients With Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05214183	Population
136	NCT05643235	Northwell H. 2024 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Implanted Loop Recorders for Detection and Management of Arrhythmia With Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05643235	Population
137	NCT05336812	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2024 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in Combination with Venetoclax or Obinutuzumab for the Treatment of Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05336812	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
138	NCT05943496	OHSU Knight Cancer Institute. 2024 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Tafasitamab, Acalabrutinib, and Obinutuzumab for the Treatment of Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05943496	Intervention
139	NCT05583149	Patrick CJ. 2024 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib + Liso-Cel In R/R Aggressive B-Cell Lymphomas. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05583149	Population
140	NCT04178798	PETHEMA Foundation. . ClinicalTrials.gov: Study to Investigate the Use of Acalabrutinib in the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04178798	Intervention
141	NCT04716075	Polish Lymphoma Research Group. 2025 Jan 16. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in CLL and MCL Patients Subjected to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (alloSCT). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04716075	Population
142	NCT03868722	Rigshospitalet D. . ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and Venetoclax Treatment of Newly Diagnosed Patients With CLL at High Risk of Infection or Early Treatment. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03868722	Population
143	NCT06441097	Ruijin H. 2024 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Pola-RCHP-X vs Pola-RCHP in Untreated DLBCL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06441097	Population
144	NCT06767891	Ruijin H. 2025 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Real-world Study of Acalabrutinib. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06767891	Population
145	NCT04402138	SCRI Development Innovations LLC. 2025 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Treatment With Acalabrutinib Post Blood or Marrow Transplantation in Subjects With Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04402138	Population
146	NCT06757647	Seema B. 2025 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06757647	Intervention
147	NCT04094142	Seoul National University Hospital. 2023 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib With Rituximab and Lenalidomide in Relapsed/Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04094142	Population
148	NCT05065554	Shayna Sarosiek MD. 2025 Apr 24. ClinicalTrials.gov: ACALA-R In Predominantly Demyelinating IgM Mediated Neuropathy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05065554	Population
149	NCT04961801	Shin M. . ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib for GVHD Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Lymphomas and Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04961801	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
150	NCT04523428	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. 2023 Apr 26. ClinicalTrials.gov: REtreatment With VEnetoclax and Acalabrutinib After Venetoclax Limited Duration (REVEAL). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04523428	Population
151	NCT06846489	Sun Yat-sen University. 2025 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Plus Rituximab for the Treatment of Elderly or Low- to Intermediate-Risk Younger Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06846489	Population
152	NCT04624906	Sunnybrook Health Sciences Centre. 2025 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Bendamustine, Rituximab and Acalabrutinib in Waldenström's Macroglobulinemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04624906	Population
153	NCT03736616	Swedish Medical Center. 2022 Jul 22. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib Plus RICE for Relapsed/Refractory DLBCL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03736616	Population
154	NCT04604067	Swiss Group for Clinical Cancer Research. . ClinicalTrials.gov: Assessing a ctDNA and PET-oriented Therapy in Patients With DLBCL A Multicenter, Open-label, Phase II Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04604067	Population
155	NCT04016805	TG Therapeutics I. 2023 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab and Umbralisib in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Currently Treated With Ibrutinib, Acalabrutinib or Venetoclax. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04016805	Population
156	NCT02742090	TG Therapeutics I. 2024 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Evaluate the Efficacy and Safety of TGR-1202 in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia Who Are Intolerant to Prior Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02742090	Population
157	NCT05950997	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2024 Mai 9. ClinicalTrials.gov: A Single Arm Study of Acalabrutinib Combined With Obinutuzumab in Chinese Patients With Previously Untreated CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05950997	Intervention
158	NCT06508684	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2024 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Current Status of BTKi Treatment for CLL/SLL in China. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06508684	Population
159	NCT06958705	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2025 Mai 6. ClinicalTrials.gov: Venetoclax as Consolidation in CLL Patients Treated With BTK Inhibitor Monotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06958705	Population
160	NCT04647669	The University of The West Indies. 2021 Mai 13. ClinicalTrials.gov: World Health Organization (WHO) COVID-19 Solidarity Trial for COVID-19 Treatments. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04647669	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
161	NCT04548648	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. 2025 Mai 13. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study of Acalabrutinib in Relapsed/Refractory Primary and Secondary CNS Lymphomas. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04548648	Population
162	NCT05820841	University of Texas MD Anderson Cancer Center. 2023 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in Combination With R-miniCHOP in Older Adults With Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05820841	Population
163	NCT05004064	University College London. 2025 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and Rituximab in Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05004064	Population
164	NCT04566887	University Health Network. 2025 Feb 18. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib With R-CHOP in Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04566887	Population
165	NCT06029166	University Hospital Cologne. 2023 Sep 8. ClinicalTrials.gov: Subcutaneous Cardiac Monitoring of Patients With BTK Inhibitors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06029166	Intervention
166	NCT06561243	University Hospital Cologne. 2024 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Acalabrutinib Use and Risk of Atrial Fibrillation in Patients With Chronic B-cell Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06561243	Intervention
167	NCT03571308	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2023 Sep 28. ClinicalTrials.gov: A Combination of Acalabrutinib With R-CHOP for Patient Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03571308	Population
168	NCT04546620	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2023 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in Combination With R-CHOP for Previously Untreated Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04546620	Population
169	NCT04985214	University Hospital Tübingen. 2023 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Assessment of the Quality of Life of Patients With Lymphomas Treated With Oral Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04985214	Studientyp
170	NCT05350826	University Hospital Tübingen. 2023 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Ambulatory Medical Assistance Nurse Program in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05350826	Intervention
171	NCT03899337	University of Birmingham. 2023 Jan 9. ClinicalTrials.gov: A Trial of CHOP-R Therapy, With or Without Acalabrutinib, in Patients With Newly Diagnosed Richter's Syndrome. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03899337	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
172	NCT04189952	University of Miami. 2022 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib in Combination With R-ICE For Relapsed or Refractory Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04189952	Population
173	NCT03788291	University of Rochester. 2024 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and High Frequency Low Dose Subcutaneous Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03788291	Intervention
174	NCT05024006	University of the Philippines. . ClinicalTrials.gov: Public Health Emergency: SOLIDARITY TRIAL Philippines. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05024006	Population
175	NCT04257578	University of Washington. 2025 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and Anti-CD19 CAR T-cell Therapy for the Treatment of B-cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04257578	Intervention
176	NCT06520098	VA Office of Research and Development. 2025 Apr 8. ClinicalTrials.gov: A Randomized Phase II Study Of Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor With Or Without Venetoclax In Veterans With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06520098	Intervention
177	NCT04462328	Washington University School of Medicine. 2025 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and Durvalumab in Primary and Secondary Central Nervous System Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04462328	Population
178	NCT03623373	Washington University School of Medicine. 2025 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib With Bendamustine / Rituximab Followed by Cytarabine / Rituximab for Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03623373	Population
179	NCT04660045	Weill Medical College of Cornell University. 2022 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Early Intervention With Acalabrutinib in Patients With High Risk CLL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04660045	Intervention
180	NCT03863184	Weill Medical College of Cornell University. 2024 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib-Lenalidomide-Rituximab in Patients With Untreated MCL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03863184	Population
EU Clinical Trials Register			
181	2014-000440-15	Acerta Pharma BV. 2014 Mai 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase ½, Multicenter, Open-label, and Dose-escalation Study of ACP-196 in Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia, Richter's Syndrome or Prolymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000440-15	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
182	2014-003212-36	Acerta Pharma BV. 2014 Dez 9. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Phase 1b/2 Study of ACP-196 in Subjects with Waldenström Macroglobulinemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003212-36	Population
183	2014-002117-28	Acerta Pharma BV. 2015 Mai 6. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Phase 2 Study of ACP-196 in Subjects with Mantle Cell Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002117-28	Population
184	2014-005582-73	Acerta Pharma BV. 2015 Jul 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil, ACP 196 in Combination with Obinutuzumab, and ACP-196 Monotherapy in Subjects with Previ.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005582-73	Intervention
185	2014-005530-64	Acerta Pharma BV. 2015 Jul 31. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-Label, Non-Inferiority, Phase 3 Study of ACP-196 Versus Ibrutinib in Previously Treated Subjects with High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005530-64	Population
186	2015-003428-30	Acerta Pharma BV. 2016 Jan 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Randomized, Proof-of-Concept Study of Nab-Paclitaxel/Gemcitabine Alone and in Combination with ACP-196 in Subjects with Previously Untreated Metastatic Pancreatic Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003428-30	Population
187	2015-005317-68	Acerta Pharma BV. 2016 Mai 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of ACP-196 in Subjects with Relapsed/Refractory CLL and Intolerant of Ibrutinib Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005317-68	Population
188	2015-004454-17	Acerta Pharma BV. 2016 Okt 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Acalabrutinib (ACP-196) Versus Investigator's Choice of Either Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Subjects with Rel.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004454-17	Population
189	2015-005220-26	Acerta Pharma BV. 2017 Mai 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Double blind, Placebo controlled, Multicenter Study of Bendamustine and Rituximab (BR) alone Versus in Combination with Acalabrutinib (ACP 196) in Subjects with Previously Un.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005220-26	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
190	2016-003736-21	Acerta Pharma BV. 2017 Jun 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase ½ Proof-of-Concept Study of the Combination of Acalabrutinib and Vistusertib in Subjects with Relapsed/Refractory B-cell Malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003736-21	Population
191	2016-003737-15	Acerta Pharma BV. 2017 Okt 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase ½ Proof-of-Concept Study Investigating AZD6738 monotherapy and Acalabrutinib in Combination with AZD6738 (ATR inhibitor) in Subjects with Relapsed or Refractory High-risk Chronic Lymphocy.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003737-15	Population
192	2018-002443-28	Acerta Pharma BV. 2019 Mai 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination with Venetoclax with and without Obinutuzumab Compared to Investiga.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002443-28	Vergleichstherapie
193	2019-000111-84	Acerta Pharma BV. 2020 Feb 4. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Phase 1b/2 Study of Acalabrutinib Alone or in Combination Therapy in Subjects with B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000111-84	Population
194	2020-001644-25	Acerta Pharma BV. 2020 Mai 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Randomized Study of the Efficacy and Safety of Acalabrutinib with Best Supportive Care Versus Best Supportive Care in Subjects Hospitalized with COVID-19. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001644-25	Population
195	2019-001755-39	Acerta Pharma BV. 2020 Nov 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Acalabrutinib in Combination with Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP) in Subjects 75 Yea.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001755-39	Population
196	2020-002736-73	Ascentage Pharma Group Inc.. 2021 Mrz 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase Ib/II Study of APG-2575 as a Single Agent or in Combination with Other Therapeutic Agents in Patients with Relapsed and/or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Ly.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002736-73	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
197	2019-001573-89	AstraZeneca AB. 2019 Sep 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3b, Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study of Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001573-89	Population
198	2020-001642-18	AstraZeneca AB. 2021 Mai 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Modular Phase I/II, Open-label, Multicentre Study to Assess AZD4573 in Novel Combinations with Anti-cancer Agents in Patients with Advanced Haematological Malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001642-18	Population
199	2021-003936-10	AstraZeneca AB. 2022 Jun 28. ClinicalTrialsRegister.eu: MAJIC: A Phase III Prospective, Multicenter, Randomized, Open-Label Trial of Acalabrutinib plus Venetoclax versus Venetoclax plus Obinutuzumab in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia o.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003936-10	Publikationstyp
200	2018-000444-26	BioInvent International AB. 2018 Mai 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 1/2a Clinical Trial of BI-1206, a Monoclonal Antibody to CD32b (FcγRIIB), in Combination with Rituximab in Subjects with Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma That has Relapsed or is Refractor.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000444-26	Population
201	2021-003815-25	CellPoint BV. 2022 Feb 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II study to evaluate the feasibility, safety and preliminary efficacy of point-of-care manufactured anti-CD19 CAR T in subjects with relapsed or refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (C.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003815-25	Population
202	2020-001366-11	FIB HCSC. 2020 Mrz 27. ClinicalTrialsRegister.eu: An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001366-11	Population
203	2020-006081-36	FILO. 2021 Aug 11. ClinicalTrialsRegister.eu: STop and restart Acalabrutinib In fRail patients with previously untreated CLL (STAIR). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-006081-36	Intervention
204	2019-001804-39	Fundaci n PETH. 2019 Sep 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase III Randomized Study to Investigate the Use of Acalabrutinib in the Treatment of Patients With Early Stage CLL With High Risk of Early Disease Progression. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001804-39	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
205	2020-004360-26	German CLL Study Group (University of Cologne). 2021 Aug 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED, PHASE 3 TRIAL OF ACALABRUTINIB, OBINUTUZUMAB AND VENETOCLAX (GAVE) COMPARED TO OBINUTUZUMAB AND VENETOCLAX (GVE) IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004360-26	Intervention
206	2019-004337-17	HOVON Foundation. 2020 Jul 23. ClinicalTrialsRegister.eu: REtreatment with VEnetoclax and Acalabrutinib after venetoclax Limited duration (REVEAL) A prospective, multicenter, phase-II trial of venetoclax plus acalabrutinib in patients who have relapsed a.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004337-17	Population
207	2019-004396-38	IELSG - International Extranodal Lymphoma Study Group. 2021 Jun 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II trial of acalabrutinib in combination with tafasitamab in patients with previously treated marginal zone lymphomas (MZL). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004396-38	Population
208	2022-001040-23	Instituto de Investigaci n Biom @dica de Salamanca (IBSAL). 2023 Mrz 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase I/IIa multicentre phase I/IIa study of infusion of autologous peripheral blood T lymphocytes expanded and genetically modified using Sleeping Beauty family transposons to express a chimeric a.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001040-23	Population
209	2020-002464-31	Kartos Therapeutics Inc.. 2021 Feb 12. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Multicenter, Phase 1b/2 Study of the Safety and Efficacy of KRT-232 in Combination with Acalabrutinib in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma or Relapsed/R.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002464-31	Population
210	2015-005008-27	Kite Pharma I. 2018 Aug 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27	Population
211	2018-001923-38	Kite Pharma I. 2019 Mai 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase ½ Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001923-38	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
212	2021-000468-32	Kooperativn lls. 2021 Sep 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II, open-label, study of polatuzumab-vedotin in combination with bendamustine and rituximab for patients with mantle cell lymphoma, who relapse after previous therapy with Bruton tyrosine k.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000468-32	Population
213	2018-003465-33	Polish Lymphoma Research Group -. 2019 Apr 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Acalabrutinib in CLL and MCL patients subjected to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloSCT). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003465-33	Population
214	2019-000270-29	Rigshospitalet/Copenhagen University Hospital. 2019 Okt 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Short-term combined acalabrutinib and venetoclax treatment of newly diagnosed patients with CLL at high risk of infection and/or early treatment, who do not fulfil IWCLL treatment criteria for trea.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000270-29	Population
215	2020-003876-42	SAKK. 2022 Apr 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Assessing a ctDNA and PET-oriented therapy in patients with DLBCL. A multicenter, open-label, phase II trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003876-42	Population
216	2018-001850-80	Sk Ñne University Hospital. 2021 Apr 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Acalabrutinib and rituximab in elderly patients with untreated mantle cell lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001850-80	Population
217	2016-004718-90	Therapeutics TG. 2017 Okt 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2b Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of the Combination of Ublituximab + TGR-1202 with or without Bendamustine and TGR-1202 alone in Patients with Previously Treated Non-Ho.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004718-90	Population
218	2017-003133-28	Universit ñt zu K . 2018 Dez 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, open-label, multicenter phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 (obinutuzumab), acalabrutinib (ACP-196) and ABT-1.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003133-28	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
219	2015-003213-18	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2017 Jan 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase Ib/II combination trial of acalabrutinib with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (R-CHOP) for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003213-18	Population
220	2020-001736-95	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2020 Apr 28. ClinicalTrialsRegister.eu: ACCORD 2: A Multicentre, Seamless, Phase 2 Adaptive Randomisation Platform Study to Assess the Efficacy and Safety of Multiple Candidate Agents for the Treatment of COVID 19 in Hospitalised Patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001736-95	Population
221	2017-004401-40	University of Birmingham. 2019 Jan 31. ClinicalTrialsRegister.eu: STELLAR: A phase II, randomised study of CHOP-R in combination with acalabrutinib compared to CHOP-R in patients with newly diagnosed Richter's Syndrome (RS) and a platform for initial investigation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004401-40	Population
222	2020-002142-17	University of Cologne. 2021 Nov 24. ClinicalTrialsRegister.eu: CLL-Frail Ö ' A prospective, multicenter phase II trial of acalabrutinib in very old (Ö%Ñ80y) or frail CLL-Patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002142-17	Intervention
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i>			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-37 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-37 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-37: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AMPLIFY (ACE-CL-311, NCT03836261)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit AV (Arm A) oder mit AVO (Arm B) im Vergleich zur Chemoimmuntherapie FCR oder BR (Arm C) in Patient:innen mit einer nicht vorbehandelten CLL ohne del(17p) oder <i>TP53</i> -Mutation.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1:1 in die Behandlungsarme A, B und C, Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer:innen) Verblindung: offen Design: parallel, aktiv-kontrolliert, ereignisgesteuert Studienorganisation: multizentrisch Phase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 Version 2.0 des CSP (11.07.2019): - Ereignisfreies Überleben (Event free survival, EFS) wurde als sekundärer Endpunkt hinzugefügt, um einen Vergleich von Therapieschemata mit unterschiedlichen Behandlungsdauern zu ermöglichen. - Die Behandlungsdauer wurde für Acalabrutinib auf 14 Zyklen und für Venetoclax auf 12 Zyklen reduziert, basierend auf neuen Daten, die darauf hindeuten, dass eine längere Behandlung zur Selektion resistenter Klone und zum Fortschreiten der Krankheit führt. - Der erste Scan-Zeitpunkt wurde auf Zyklus 3 verschoben, um eine Neubewertung des Tumorlyse-Syndrom (TLS)-Risikos vor Beginn der Behandlung mit Venetoclax zu ermöglichen, um die Notwendigkeit einer möglichen Krankenhauseinweisung zu verringern. - Die Zeitvorgabe für verbotene Lebendimpfstoffe wurde aufgrund eines verbesserten Verständnisses der Studienrisiken im Zusammenhang mit der Verwendung von Lebendimpfstoffen von 12 Wochen auf 28 Tage aktualisiert. - Für die optionale pharmakogenetische Forschungsstichprobe wurde die Probenentnahmemethode geändert (Speichelprobe anstatt Wangenabstrich).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Für eine bessere Nachvollziehbarkeit wurde ein Abschnitt zur Bestimmung des Stichprobenumfangs hinzugefügt. Amendment 2, Version 3.0. des CSP (20.12.2019): - Die Informationen zur Stabilität von Obinutuzumab-Verdünnungen wurden aktualisiert, um den aktuellen Wissensstand widerzuspiegeln. - Für die Standard-Chemoimmuntherapie (FCR/BR) wurden die Informationen angepasst, um eine lokale Beschaffung von Rituximab zu ermöglichen. - Zur Verbesserung der Patient:innensicherheit wurden Empfehlungen für das TLS bei Patient:innen, die mit Acalabrutinib behandelt werden, ergänzt. - Für Hepatitis-Serologien zur antiviralen Prophylaxe wurden Empfehlungen für den erforderlichen Zeitplan der Tests ergänzt. - Es wurden zusätzliche Anweisungen für die Meldung von zweiten Primärtumoren ergänzt. Amendment 3.0, Version 4.0. des CSP (17.03.2021): - Es wurden Angaben zur Analyse der Auswirkungen von COVID-19 auf die Studienergebnisse und dem Studienverfahren während der COVID-19 Pandemie hinzugefügt. Amendment 4.0, Version 5.0. des CSP (26.10.2021): - Die Anweisungen für das Studienverfahren während der COVID-19 Pandemie wurden aktualisiert. Amendment 5.0, Version 6.0. des CSP (22.03.2023): - Es wurden Hinweise zur Follow-Up-Analyse nach Behandlungsende ergänzt, um sowohl früh als auch spät einsetzende Resistenzmechanismen zu erkennen. - Es wurden Änderungen vorgenommen, um die Diskrepanz zwischen der CTCAE v5.0-Einstufung und der Einstufung anhand der absolute Neutrophilen-Zahl (Absolute Neutrophil Count, ANC), die in der IWCLL 2018 veröffentlicht wurde, zu erläutern.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Amendment 6.0, Version 7.0. des CSP (12.10.2023): - Die Rollover-Studie und die Erweiterungsstudie zur Evaluierung der langfristigen Sicherheit wurden entfernt und die Definition des Studienendes wurde gemäß den Anforderungen der europäischen Union (EU) und der Food and Drug Administration (FDA) präzisiert, da die Studie nicht darauf ausgelegt war, die Teilnehmer bis zum Fortschreiten der Erkrankung zu behandeln. - Die Informationen zu Risiken im Zusammenhang mit der Behandlung mit Acalabrutinib, Venetoclax und Obinutuzumab wurden nach aktuellem Wissensstand aktualisiert. - Das HR für den primären Endpunkt PFS (IRC-Beurteilung) von Arm A (AV) gegenüber Arm C (FCR/BR) wurde auf Basis der Interimsanalyse der Studie GAIA-CLL3 von 0,65 auf 0,62 geändert. - Die Interims- und finale PFS-Analyse wurden entsprechend der aktualisierten HR aktualisiert und es wurde für den Endpunkt OS zum Zeitpunkt der finalen Analyse des primären Endpunktes eine Futility-Analyse hinzugefügt. - Die Strategie für Mehrfachuntersuchungen der sekundären Endpunkte wurde zum besseren Verständnis weiter spezifiziert. Version 2.0 des SAP (12.12.2023): - Mit der Anpassung des PFS-HR von 0,65 auf 0,62 (CSP Version 7.0) wurde auch der Informationsanteil für die vorläufige Wirksamkeitsanalyse des PFS von 67% auf 75% erhöht, dies erfolgte basierend auf der GAIA-CLL13 Interimsanalyse und dem in dieser Studie beobachteten hohen Anteil an Todesfällen durch COVID-19. Die Anzahl der erforderlichen Ereignisse für die Zwischenanalyse der primären Endpunkte und die Überschreitung der Grenzwerte wurden entsprechend aktualisiert. - Die Verwendung einer alpha-exhaustive recycling strategy und alpha spending function wurden im Rahmen der Multiplen Testung vorgesehen. Dies soll mehr Klarheit für das Verfahren der Multiplen Testung bei Zwischen- und Endanalysen für die primären und wichtigsten sekundären Endpunkte bieten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Version 3.0 des SAP (21.02.2024): - Die Strategie für zwischenzeitliche Ereignisse bezüglich einer Anti-CLL-Therapie vor der Messung der minimalen Resterkrankung (MRD)- wurde angepasst. Gemäß der FDA sollte eine Beurteilung nach Beginn einer neuen Anti-CLL-Therapie nicht zur Bestimmung des MRD-Negativitätsstatus verwendet werden. - Es wurde auf Wunsch der FDA eine Interimsanalyse des Schadenspotentials (potential for no harm) basierend auf dem Endpunkt OS hinzugefügt. Version 4.0 des SAP (30.04.2024): - Für den Fall, dass der primäre Endpunkt statistisch nicht signifikant ist, wurde festgelegt, dass die Analyse des Schadenspotenzials auf Grundlage des OS weiterhin durchgeführt wird. Infolge dieser Änderung wurde auch die Obergrenze der Analyse des Schadenspotenzials für Datenschnitt 1 von 1,25 auf eine weniger konservative Grenze von 1,30 aktualisiert, um die mangelnde Ausgereiftheit der OS-Daten und den hohen Prozentsatz der COVID-19 Todesfälle zu berücksichtigen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien - Männer und Frauen im Alter von ≥ 18 Jahren - Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 - Diagnose einer CLL nach anerkannten Diagnosekriterien: - Monoklonale B-Zellen (entweder Kappa- oder Lambda-Kettenrestriktion), die klonal B-Zell-Marker (Cluster of Differentiation (CD)19, CD20 und CD23) und CD5 koexprimieren $<55\%$ der Lymphozyten im Blut sind Prolymphozyten $\geq 5 \times 10^9$ B-Zellen/l Blut ($5000/\mu\text{l}$; zu jedem Zeitpunkt seit der Erstdiagnose). - Therapiebedürftige, aktive Erkrankung gemäß den iwCLL 2018-Kriterien - Hinweis auf progressives Knochenmarksversagen, angezeigt durch das Vorliegen einer Anämie (Hämoglobin <10 g/dl) und/oder einer Thrombozytopenie (Thrombozyten $<100.000/\mu\text{l}$) - Massive (≥ 6 cm unter dem linken Rippenbogen), progrediente oder symptomatische Splenomegalie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Massive (≥ 10 cm im Längsdurchmesser), progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie • Progrediente Lymphozytose mit einem Anstieg von $\geq 50\%$ über einen zweimonatigen Zeitraum oder eine Lymphozytenverdopplungszeit von < 6 Monaten. Die Lymphozytenverdopplungszeit kann durch lineare Regression der absoluten Lymphozytenzahl im Abstand von 2 Wochen - gemessen über einen Zeitraum von 2 bis 3 Monaten - ermittelt werden. Bei Patient:innen mit initial $< 30 \times 10^9$ Lymphozyten pro Liter Blut ($30.000/\mu\text{l}$) sollte die Lymphozytenverdopplungszeit nicht als einziges Kriterium für die Feststellung des Therapiebedarfs herangezogen werden. Andere Ursachen, die zu einer Lymphozytose oder Lymphadenopathie führen können (z.B. Infektionen), sollten ausgeschlossen werden • Autoimmunanämie und/oder -Thrombozytopenie, die kaum auf Kortikosteroide ansprechen • Symptomatische oder funktionelle extranodale Beteiligung (z.B. Haut, Niere, Lunge, Wirbelsäule) • Dokumentierte, mit objektiven Messinstrumenten erhobene Symptome in der Vorgeschichte der Patient:innen, von denen mindestens eins den folgenden krankheitsbezogenen Symptomen entspricht: ○ Unbeabsichtigter Gewichtsverlust von $\geq 10\%$ in den letzten 6 Monaten vor Screening ○ Ausgeprägte Fatigue (ECOG-PS 2 oder höher; arbeitsunfähig oder unfähig den alltäglichen Aktivitäten nachzugehen) ○ Fieber über $100,5^\circ\text{F}$ oder $38,0^\circ\text{C}$ für ≥ 2 Wochen vor Screening ohne Anzeichen auf Infektionen ○ Nachtschweiß für ≥ 1 Monat vor Studienbeginn ohne Anzeichen auf Infektionen 5. Erfüllung der folgenden Laborparameter: • Ausreichende Knochenmarksfunktion unabhängig von Wachstumsfaktor- oder Transfusionsunterstützung innerhalb einer Woche vor dem Screening, wie folgt: ○ $\text{ANC} \geq 750$ Zellen/μl ($0,75 \times 10^9/\text{l}$); $\text{ANC} \geq 500$ Zellen/μl ($0,50 \times 10^9/\text{l}$) mit dokumentierter Knochenmarksbeteiligung der CLL

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Thrombozytenzahl ≥ 50.000 Zellen/μl ($50 \times 10^9/\text{l}$); Thrombozytenzahl ≥ 30.000 Zellen/μl ($30 \times 10^9/\text{l}$) mit dokumentierter Knochenmarksbeteiligung der CLL • Aspartataminotransferase und Alaninaminotransferase im Serum $\leq 2,5 \times$ Obergrenze (Upper Limit of Normal, ULN) • Gesamtbilirubin $\leq 2 \times$ ULN, es sei denn, es ist direkt auf das Gilbert-Syndrom zurückzuführen • Geschätzte Kreatinin-Clearance von ≥ 50 ml/min, berechnet nach der Cockcroft-Gault Gleichung (bei Männern: $[\text{140-Alter}] \times \text{Masse (kg)} / [72 \times \text{Kreatinin mg/dl}]$; multiplizieren mit 0,85 bei Frauen); geschätzte Kreatinin-Clearance von ≥ 70 ml/min für Patient:innen, die von Prüfärzt:innen für den Erhalt von FCR in Arm C ausgewählt wurden 6. Sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter müssen zustimmen, während der Studie und für 2 Tage nach der letzten Dosis Acalabrutinib, 30 Tage nach der letzten Dosis Venetoclax, 6 Monate nach der letzten Dosis Fludarabin oder Bendamustin, 12 Monate nach der letzten Dosis Rituximab oder Cyclophosphamid oder 18 Monate nach der letzten Dosis Obinutuzumab, je nachdem, welche Therapie länger erhalten wurde, hochwirksame Kontrazeptionsmethoden anzuwenden 7. Sexuell aktive Männer müssen zustimmen, während der Studie und für 90 Tage nach der letzten Dosis Venetoclax, Obinutuzumab oder Rituximab oder 6 Monate nach der letzten Dosis Fludarabin, Cyclophosphamid oder Bendamustin, je nachdem, welche Therapie länger erhalten wurde, hochwirksame Kontrazeptionsmethoden mit zusätzlicher Barriere-Methode (Kondom) anzuwenden. 8. Männer müssen zustimmen, während der Studie und für 90 Tage nach der letzten Dosis Venetoclax, Obinutuzumab oder Rituximab oder 6 Monate nach der letzten Dosis Fludarabin, Cyclophosphamid oder Bendamustin, je nachdem, welche Therapie länger erhalten wurde, auf die Samenspende zu verzichten. 9. Patient:innen müssen willens und in der Lage sein, an allen erforderlichen Bewertungen und Verfahren des CSP teilzunehmen, einschließlich des problemlosen Schluckens von Kapseln und Tabletten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		10. Patient:innen müssen in der Lage sein, die Risiken der Studie zu verstehen und eine unterschriebene und datierte Einverständniserklärung sowie eine Genehmigung zur Verwendung geschützter Gesundheitsinformationen muss vorliegen (in Übereinstimmung mit den nationalen und lokalen Datenschutzbestimmungen) Ausschlusskriterien 1. Jegliche vorherige CLL-spezifische Therapien (außer Kortikosteroidbehandlungen, die aufgrund notwendiger sofortiger Intervention verabreicht wurden; innerhalb der letzten 10 Tage vor Beginn der Studienbehandlung sind nur Dosisäquivalente bis zu 20 mg Prednison täglich erlaubt) 2. Nachgewiesene del(17p) oder TP53-Mutation 3. Transformation der CLL zu einem aggressiven Non-Hodgkin-Lymphom (z.B. Richter-Transformation, prolymphozytische Leukämie oder diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) oder das Vorliegen einer Leukämie des zentralen Nervensystems 4. Jegliche Komorbidität oder Organsystembeeinträchtigung mit einem einzelnen Score von 4 auf der Skala zur kumulierten Bewertung von Erkrankungen (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics, CIRS-G) (ausgenommen das Augen/Ohren/Nase/Rachen/Kehlkopf-Organsystem und die untersuchte Krankheit) oder einem Gesamt-CIRS-G-Score von >6 5. Das Vorliegen einer unkontrollierten autoimmunen hämolytischen Anämie oder idiopathischen Immunthrombozytopenie 6. Das Vorliegen einer bestätigten progredienten multifokalen Leukoencephalopathie 7. Einnahme eines Prüfpräparats innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Gabe der Studienmedikation 8. Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Gabe der Studienmedikation. Hinweis: Wenn ein/e Patient:in eine größere Operation hatte, muss er sich ausreichend von jeglicher Toxizität und/oder Komplikationen des Eingriffs erholt haben, bevor die erste Dosis der Studienmedikation verabreicht wird 9. Frühere maligne Erkrankung, die die Einhaltung des Protokolls oder die Interpretation der Ergebnisse beeinträchtigen könnte, mit Ausnahme der folgenden:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Kurativ behandeltes Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder Zervixkarzinom in situ oder Prostatakarzinom in situ zu jedem Zeitpunkt vor der Studie • Andere, oben nicht spezifizierte Krebsarten, die kurativ durch Operation und/oder Strahlentherapie behandelt wurden, von denen der Patient/die Patientin seit ≥ 3 Jahren ohne weitere Behandlung krankheitsfrei ist 10. Bedeutende Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie symptomatische Arrhythmien, Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening, oder jede Klasse 3 oder 4 Herzerkrankung nach der Klassifikation der New York Heart Association beim Screening. Hinweis: Patient:innen mit kontrolliertem, asymptomatischem Vorhofflimmern dürfen an der Studie teilnehmen 11. Malabsorptionssyndrom; gastrointestinale Funktionen beeinflussende Krankheiten; die Entfernung des Magens oder umfangreiche Dünndarmresektion, die wahrscheinlich die Absorption beeinträchtigen; symptomatische entzündliche Darmerkrankungen; partieller oder vollständiger Darmverschluss; Magenrestriktionen und bariatrische Chirurgie wie Magenbypass 12. Impfung mit einem Lebendvirusimpfstoff innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Gabe der Studienmedikation 13. Das Vorliegen einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) 14. Jede aktive, signifikante Infektion (z.B. bakteriell, viral oder fungizid, einschließlich Patient:innen mit positiver Zytomegalievirus-DNA- Polymerasekettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) 15. Aktive Hepatitis-B- oder C-Infektion, nachgewiesen anhand von Serum-Antikörpern • Patient:innen, die Hepatitis-B-Antikörper positiv und Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) negativ sind, müssen vor der Randomisierung ein negatives PCR-Ergebnis haben und müssen bereit sein, sich während der Studie DNA-PCR-Tests zu unterziehen. Diejenigen, die HBsAg-positiv oder Hepatitis-B-PCR-positiv sind, werden ausgeschlossen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patient:innen, die Hepatitis-C-Antikörper positiv sind, müssen vor der Randomisierung ein negatives PCR-Ergebnis haben. Diejenigen, die Hepatitis-C-PCR-positiv sind, werden ausgeschlossen 16. Überempfindlichkeit oder anaphylaktische Reaktionen auf Studienmedikamente oder sonstige Bestandteile, Xanthinoxidasehemmer oder Rasburicase 17. Schlaganfall oder intrakranielle Blutung innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Gabe der Studienmedikation 18. Blutungsneigung (z.B. Hämophilie, von-Willebrand-Krankheit) 19. Gerinnungshemmende Therapie mit Warfarin oder einem äquivalenten Vitamin-K-Antagonisten 20. Therapie mit einem starken Cytochrom P450 3A (CYP3A)-Inhibitor. Die Verwendung starker oder mäßiger CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Gabe der Studienmedikation ist verboten 21. Schwangere oder stillende Frauen 22. Teilnahme an einer weiteren klinischen Studie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: Multizentrische Studie mit 133 Studienzentren in 27 Ländern: Österreich, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden, Großbritannien, Argentinien, Brasilien, USA, Kanada, Bulgarien, Tschechien, Ungarn, Polen, Russland, Slowakei, Australien, Saudi-Arabien, Türkei, Israel, China, Korea, Taiwan, Südafrika
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Jeder Behandlungszyklus dauerte 28 Tage. <u>Acalabrutinib+Venetoclax</u> 100 mg Acalabrutinib zweimal täglich (BID) zur oralen Einnahme in Kapselform (insgesamt erfolgen 14 Behandlungszyklen) und 20 mg Venetoclax zur oralen Einnahme in Tablettenform an Tag 1 bis 7 im dritten Zyklus, gefolgt von 50 mg an Tag 8 bis 14, 100 mg an Tag 15 bis 21 und 200 mg an Tag 22 bis 28 des dritten Zyklus. Ab Tag 1 des vierten Behandlungszyklus bis Tag 28 des 14. Zyklus erhalten Patient:innen 400 mg täglich (Behandlung endet am Ende Zyklus 14) <u>Acalabrutinib+Venetoclax+Obinutuzumab</u> 100 mg Acalabrutinib BID zur oralen Einnahme in Kapselform (insgesamt erfolgen 14 Behandlungszyklen)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		und Die erste Dosis (1.000 mg, i.v.) Obinutuzumab kann über zwei Tage aufgeteilt werden (100 mg an Tag 1 des zweiten Behandlungszyklus und 900 mg an Tag 2), gefolgt von jeweils 1.000 mg an Tag 8 und 15 im zweiten Zyklus. An Tag 1 der Zyklen 3 bis 7 erhalten Patient:innen 1.000 mg und 20 mg Venetoclax zur oralen Einnahme in Tablettenform an Tag 1 bis 7 im dritten Zyklus, gefolgt von 50 mg an Tag 8 bis 14, 100 mg an Tag 15 bis 21 und 200 mg an Tag 22 bis 28 des dritten Zyklus. Ab Tag 1 des vierten Behandlungszyklus bis Tag 28 des 14. Zyklus erhalten Patient:innen 400 mg (Behandlung endet am Ende Zyklus 14) <u>FCR/BR</u> FCR oder BR werden in Zyklen 1 bis 6 gemäß der Standarddosierung verabreicht: 375 mg/m² Rituximab intravenös an Tag 1 im ersten Zyklus (die erste Dosis kann über 2 Tage verabreicht werden), gefolgt von 500 mg/m² an Tag 1 in Zyklen 2 bis 6. 25 mg/m² Fludarabin intravenös an Tag 1, 2 und 3 in Zyklen 1 bis 6. 250 mg/m² Cyclophosphamid intravenös an Tag 1, 2 und 3 in Zyklen 1 bis 6. 90 mg/m² Bendamustin intravenös Tag 1 und 2 in Zyklen 1 bis 6.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt - PFS (beurteilt durch das IRC): Acalabrutinib+Venetoclax vs. Chemoimmuntherapie (FCR/BR) PFS ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zur Krankheitsprogression (gemäß iwCLL 2018-Kriterien) oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt Sekundäre Endpunkte - PFS (beurteilt durch Prüfer:innen) Acalabrutinib+Venetoclax vs. Chemoimmuntherapie (FCR/BR) - PFS (beurteilt durch das IRC und Prüfer:innen) Acalabrutinib+Venetoclax+Obinutuzumab vs. Chemoimmuntherapie (FCR/BR)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Alle folgenden sekundären Endpunkte werden für die Vergleiche Acalabrutinib+Venetoclax vs. Chemoimmuntherapie (FCR/BR) und Acalabrutinib+Venetoclax+Obinutuzumab vs. Chemoimmuntherapie (FCR/BR) erhoben: • EFS (beurteilt durch das IRC und Prüfer:innen): Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Krankheitsprogression, dem Beginn einer nachfolgenden Anti-CLL-Therapie oder dem Tod aus jeglicher Ursache • ORR (beurteilt durch das IRC und Prüfer:innen) Das beste Ansprechen beinhaltet die Ansprechkategorien vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR), vollständiges Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete Remission with Incomplete Hematologic Recovery, CRi), nodulares partielles Ansprechen (nodular Partial Response, nPR) und partielles Ansprechen (Partial Response, PR), definiert gemäß den iwCLL 2018 Kriterien • Ansprechdauer (Duration of Response, DoR) (beurteilt durch das IRC und Prüfer:innen) Zeit vom Zeitpunkt der ersten CR, CRi, nPR oder PR bis zum Zeitpunkt des ersten Auftretens einer dokumentierten objektiven Reaktion (Krankheitsprogression oder Tod aus jeglicher Ursache) • Zeit bis zur Folgetherapie (Time to Next Treatment, TTNT) Zeit ab Randomisierung bis zur Einleitung einer nicht im Protokoll definierten CLL-Behandlung • MRD-Negativitätsrate Anteil Patient:innen mit $<10^{-4}$ CLL-Zellen im Blut. Die molekulare Remission wurde mittels durchflusszytometrischer Methoden evaluiert. • OS Zeit ab Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache. Explorative Endpunkte Acalabrutinib+Venetoclax vs. Chemoimmuntherapie (FCR/BR) und Acalabrutinib+Venetoclax+Obinutuzumab vs. Chemoimmuntherapie (FCR/BR) • EORTC QLQ-C30 und IL27 PRO-Fragebogen zur Beurteilung der Lebensqualität und der Symptome von Krebspatient:innen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• EQ-5D-5L PRO-Fragebogen zur Beurteilung des Gesundheitszustandes • PGIS PRO-Fragebogen zur Beurteilung, wie ein/e Patient:in die aktuelle Schwere seiner Krebs Symptome wahrnimmt • PGIC PRO-Fragebogen zur Beurteilung, wie ein/e Patient:in seine allgemeine Veränderung der Symptome seit Beginn der Behandlung wahrnimmt • FACIT-Fatigue PRO-Fragebogen zur Beurteilung von Symptomen und Auswirkung von Fatigue in den letzten 7 Tage Sicherheit • Häufigkeit und Schwere von UE • Treatment-Emergent Adverse Event (UE, das unter Behandlung auftritt; TEAE) • ECI und UESI • Laboruntersuchungen • Lymphozytose • Serum-Immunglobulin • Vitalparameter • ECOG-PS • Elektrokardiogramm Pharmakokinetische Endpunkte • Charakterisierung der Pharmakokinetik (PK) von Acalabrutinib und seinem Metaboliten (ACP-5862), wenn Acalabrutinib allein oder in Kombination mit Venetoclax oder mit Venetoclax und Obinutuzumab verabreicht wird • Charakterisierung der PK von Venetoclax, wenn es in Kombination mit Acalabrutinib oder Acalabrutinib und Obinutuzumab verabreicht wird Biomarker-Endpunkte • Beurteilung der MRD-Negativitätsrate während der Behandlung und am Ende der Behandlung • Beurteilung der Dynamik der MRD-Negativität im Studienverlauf • Beurteilung der Korrelation zwischen MRD und klinischen Ergebnissen • Bewertung von Biomarkern für Ansprechen oder Resistenz der Therapie Health Status Utility Endpunkt • EQ-5D-5L Health State Utility Index

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b der vorliegenden CONSORT-Tabelle.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	• Geplant: 780 Patient:innen (1:1:1 Randomisierung für Behandlungsarm A, B und C mit jeweils 260 Patient:innen) • Unter den Annahmen des exponentiellen Modells ist die Studie so konzipiert, dass sie eine Aussagekraft von annähernd 90% hat, um eine HR von 0,62 im PFS bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 zu ermitteln, basierend auf 188 Ereignissen bei der Endanalyse, was einer Verbesserung des medianen PFS um 61% von 44,7 Monaten in Behandlungsarm C (FCR/BR) auf 72,1 Monate in Behandlungsarm A (Acalabrutinib+ Venetoclax) entspricht. Die HR von 0,62 basiert auf der GAIA-CLL13-Interimsanalyse des PFS für Venetoclax-Obinutuzumab-Ibrutinib im Vergleich zur Chemoimmuntherapie, bei der die Obergrenze des 97,5%-KI des HR bei 0,54 lag (55). Da erwartet wird, dass diese Studie einen höheren Anteil an Todesfällen aufgrund von COVID-19 als GAIA-CLL13 aufweist (mindestens 24% und 18% der PFS-Ereignisse in den drei Behandlungsarmen zusammen bei Interims- und Endanalyse), wird ein konservativeres HR von 0,62 angenommen. Das angenommene mediane PFS von 44,7 Monaten in Behandlungsarm C ergibt sich wie folgt: Ein medianes PFS von 56,8 Monaten für FCR und ein medianes PFS im Bereich von 33,9 Monaten bis 41,7 Monaten für BR wurden bei Patient:innen mit zuvor unbehandelter CLL berichtet. Es wird angenommen, dass etwa 50% der Patient:innen in Behandlungsarm C FCR und 50% BR nach Wahl durch Prüfarzt:innen erhalten werden • Die Rekrutierungsphase wird auf 26 Monate geschätzt, und die Abbruchrate wird mit 10% innerhalb von 36 Monaten angenommen • Die Berechnung der Gruppengrößen wurde mit EAST6 (Version 6.5.3) durchgeführt
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimsanalyse • Die Interimsanalyse für das PFS war für den Zeitpunkt geplant als ungefähr 75% der erforderlichen PFS-Ereignisse (141) in Behandlungsarm A und Behandlungsarm C durch das IRC festgestellt wurden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Finale Analyse - Die finale Analyse des primären Endpunktes PFS war für den Zeitpunkt geplant als bei etwa 188 Patient:innen in Behandlungsarm A und Behandlungsarm C ein PFS-Ereignis durch das IRC festgestellt wurde. Therapieabbruch Ein vorzeitiger Therapieabbruch war aufgrund der folgenden Gründe möglich: Patient:innen hatten das Recht, jederzeit die Studie zu beenden. Bei Abbruch der Studienbehandlung, aus jedweden Grund, mussten Patient:innen weiterhin an den nachfolgenden Visiten teilnehmen und die Datenerhebung musste gemäß CSP fortgesetzt werden. Studienabbruch Ein vorzeitiger Studienabbruch war aufgrund der folgenden Gründe möglich: - Widerruf der Einverständniserklärung durch die Patient:innen - Entscheidung des Sponsors die Studie zu beenden oder Schließung des Studienzentrums - Lost-to-Follow-Up - Tod
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels interaktivem Sprachdialogsystem/webbasiertes Antwortsystem (Interactive Voice/Web Response System, IxRS) in einem Verhältnis von 1:1:1 auf die Studienarme AV, AVO und FCR/BR.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte anhand der folgenden Stratifizierungsfaktoren: - Stratifizierung - Alter (>65 oder ≤65) - IGHV-Mutationsstatus (mutiert vs. unmutiert [einschließlich unproduktiver IGHV-Rekombination]) - Rai-Stadium (hohes Risiko [≥3] vs. niedriges Risiko [<3]) - Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. andere) Für Behandlungsarm C werden etwa 50% der Patient:innen mit FCR und 50% mit BR nach Wahl der Prüfarzt:innen behandelt. Der Prüfarzt/die Prüfarztin muss die Wahl von FCR oder BR für Patient:innen vor der Randomisierung festlegen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Wenn die Anzahl der Patient:innen, die in Arm C mit einem der von Prüffärzt:innen gewählten Regime randomisiert wurde, 130 erreicht, sind zukünftige Patient:innen mit derselben Wahl der Prüffärzt:innen für Arm C nicht mehr berechtigt, an der Studie teilzunehmen.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Zuweisung der Studienbehandlung aller Patient:innen erfolgte randomisiert mittels eines IxRS. Vor Beginn der Studie wurden die Telefonnummer, die Anrufanweisungen und/oder die Anmeldeinformationen und Anweisungen für das IxRS jedem Studienzentrum zur Verfügung gestellt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	- Die Aufnahme der Studienteilnehmer erfolgte in den jeweiligen Studienzentren - Aufteilung der Patient:innen in den jeweiligen Studienarm durch ein IxRS-System
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Ja. Ein aus Radiologen und Onkologen bestehendes IRC hat Zugang zu Röntgenaufnahmen, Blutbildergebnissen, Ergebnissen von Knochenmarkbiopsien und Berichten über körperliche Untersuchungen. Die Analyse erfolgte verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Ähnlichkeiten
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulationen FAS (globale Kohorte): Alle randomisierten Patient:innen unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Die Patient:innen werden gemäß dem Behandlungsarm analysiert, dem sie zufällig zugewiesen wurden, nach dem „Intent-to-treat“-Prinzip. Die FAS wird für die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte, demografische Angaben und Patient:innenmerkmale verwendet. SAS (globale Kohorte) Alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der entsprechenden Studienmedikation erhalten haben. Die Verträglichkeitsdaten werden anhand der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		erhaltenen Behandlung zusammengefasst. Wenn ein/e Patient:in eine andere Behandlung als die ihm/ihr zugewiesene erhält, wird der Patient/die Patientin in dem Behandlungsarm ausgewertet, welche Behandlung der Patient/die Patientin als Erstes erhalten hat. Patient:innen, die im Behandlungsarm B und C von FCR auf BR bzw. BR auf FCR wechseln, werden in dem Behandlungsarm ausgewertet, welche Behandlung die Patient:innen als Erstes erhalten haben. Die Safety-Population wurde für die Analyse der Safety-Endpunkte verwendet. • PK-Evaluable-Population Alle Patient:innen, die Acalabrutinib oder Venetoclax erhalten haben und einen auswertbaren PK-Wert nach der Dosis aufweisen • Per-Protokoll-Population Wenn mehr als 10% der Patient:innen in einer Behandlungsgruppe keine randomisierte Therapie erhalten haben, kann eine Per-Protokoll-Population definiert und verwendet werden, um eine „Abweichungs-Bias“-Sensitivitätsanalyse des primären Endpunkts durchzuführen. Die Per-Protokoll-Population wird alle Patient:innen in der FAS umfassen, mit Ausnahme der Patient:innen, die mindestens eines der folgenden spezifischen Kriterien oder wichtige Protokollabweichungen erfüllen, die die Wirksamkeit der Studienbehandlung beeinflussen könnten, wie unten definiert: ○ Entweder keine Einnahme oder frühzeitiger Abbruch von mindestens einer randomisierten Behandlung ○ Weniger als 75% relative Dosisintensität für eine randomisierte Behandlung ○ Verletzung der Protokoll-Einschluss- oder Ausschlusskriterien, die die Interpretation der Wirksamkeit beeinflussen könnten (Einschlusskriterien #3 oder #4, Ausschlusskriterien #1-3 oder #11) ○ Mindestens eine wichtige Protokollabweichung in Kategorie 6 (ausgeschlossen sind eingenommene Medikamente) • China-Kohorte Patient:innen in der globalen Kohorte, die in Festlandchina und an Standorten in Taiwan randomisiert wurden, die von der chinesischen Arzneimittelbehörde zertifiziert sind und Patient:innen, die in der China-Erweiterungskohorte randomisiert wurden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Primäres Zielkriterium - PFS (beurteilt durch das IRC): Acalabrutinib+Venetoclax (Behandlungsarm A) vs. Chemoimmuntherapie (FCR/BR; Behandlungsarm C) - Analyse auf Basis der FAS-Population - Grafische Darstellung durch eine Kaplan-Meier Kurve und Vergleich zwischen den Behandlungsarmen durch stratifizierten Log-Rank-Test - Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell - Sensitivitätsanalysen - nicht stratifizierte Analyse - Einschluss von PFS-Ereignissen ohne Zensur der nachfolgenden Krebstherapie - Einschluss von PFS-Ereignissen nach zwei oder mehr aufeinander folgenden, verpassten Visiten - Potenzielle Auswirkung von COVID-19-Todesfällen auf das PFS - Verwendung von Strata per IxRS für Stratifikation, wenn mehr als 10% der Patient:innen eine Diskrepanz zwischen dem im IxRS aufgezeichneten Randomisierungsstratum und den EDC/Labor-Daten aufweisen - Wenn mehr als 10% der Patient:innen in einer Behandlungsgruppe keine randomisierte Therapie erhalten haben, kann eine „Abweichungs-Bias“-Sensitivitätsanalyse basierend auf der Per-Protokoll-Population durchgeführt werden Sekundäres Zielkriterium - PFS (beurteilt durch das IRC) Acalabrutinib+Venetoclax+Obinutuzumab (Behandlungsarm B) vs. Chemoimmuntherapie (FCR/BR; Behandlungsarm C) - Analyse auf Basis der FAS-Population - Grafische Darstellung durch eine Kaplan-Meier Kurve und Vergleich zwischen den Behandlungsarmen durch stratifizierten Log-Rank-Test - Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell - Sensitivitätsanalysen werden analog der Sensitivitätsanalysen des primären Zielkriteriums durchgeführt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Alle folgenden sekundären Endpunkte werden für die Vergleiche Acalabrutinib+Venetoclax (Behandlungsarm A) vs. Chemoimmuntherapie (FCR/BR; Behandlungsarm C) und Acalabrutinib+Venetoclax+Obinutuzumab (Behandlungsarm B) vs. Chemoimmuntherapie (FCR/BR; Behandlungsarm C) erhoben: • PFS (beurteilt durch Prüfer:innen) ○ Analyse auf Basis der FAS-Population ○ Grafische Darstellung durch Kaplan-Meier Kurven und Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen durch stratifizierten Log-Rank-Test ○ Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell • EFS (beurteilt durch das IRC und Prüfer:innen) ○ Analyse auf Basis der FAS-Population ○ Grafische Darstellung durch Kaplan-Meier Kurven und Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen durch stratifizierten Log-Rank-Test ○ Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell • ORR (beurteilt durch das IRC und Prüfer:innen) ○ Analyse auf Basis der FAS-Population ○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen mit dem Cochran-Mantel-Haenszel chi-square Test, angepasst an die Stratifikationsfaktoren • DoR (beurteilt durch das IRC und Prüfer:innen) ○ Analyse auf Basis der FAS-Population ○ Deskriptive Statistiken ○ Grafische Darstellung durch Kaplan-Meier Kurven • TTNT ○ Analyse auf Basis der FAS-Population ○ Grafische Darstellung durch Kaplan-Meier Kurven und Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen durch stratifizierten Log-Rank-Test ○ Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell • OS ○ Analyse auf Basis der FAS-Population

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Grafische Darstellung durch Kaplan-Meier Kurven und Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen durch stratifizierten Log-Rank-Test ○ Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell • MRD-Negativitätsrate ○ Analyse auf Basis der FAS-Population ○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen mit dem Cochran-Mantel-Haenszel chi-square Test, angepasst an die Stratifikationsfaktoren Explorative Zielkriterien • PRO Analysen EORTC QLQ-C30, IL27, FACIT-Fatigue, PGIS, PGIC, EQ-5D VAS - Acalabrutinib+Venetoclax (Behandlungsarm A), Acalabrutinib+Venetoclax+Obinutuzumab (Behandlungsarm B), Chemoimmuntherapie (FCR/BR; Behandlungsarm C) ○ Analyse auf Basis der FAS-Population ○ Zusammenfassende Statistiken • PFS (beurteilt durch das IRC) - Acalabrutinib+Venetoclax (Behandlungsarm A) vs. nur FCR (Behandlungsarm C), Acalabrutinib+Venetoclax (Behandlungsarm A) vs. nur BR (Behandlungsarm C) ○ Analyse auf Basis der FAS-Population ○ Grafische Darstellung durch Kaplan-Meier Kurven und Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen durch stratifizierten Log-Rank-Test ○ Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell • PFS (beurteilt durch das IRC) - Acalabrutinib+Venetoclax+Obinutuzumab (Behandlungsarm B) vs. nur FCR (Behandlungsarm C), Acalabrutinib+Venetoclax+Obinutuzumab (Behandlungsarm B) vs. nur BR (Behandlungsarm C) ○ Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell • OS - Acalabrutinib+Venetoclax (Behandlungsarm A) vs. nur FCR (Behandlungsarm C), Acalabrutinib+Venetoclax (Behandlungsarm A) vs. nur BR (Behandlungsarm C) ○ Grafische Darstellung durch Kaplan-Meier Kurven und Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen durch stratifizierten Log-Rank-Test

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell • OS - Acalabrutinib+Venetoclax+Obinutuzumab (Behandlungsarm B) vs. nur FCR (Behandlungsarm C), - Acalabrutinib+Venetoclax+Obinutuzumab (Behandlungsarm B) vs. nur BR (Behandlungsarm C) ○ Grafische Darstellung durch Kaplan-Meier Kurven und Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen durch stratifizierten Log-Rank-Test ○ Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell • Nutzung medizinischer Ressourcen ○ Analyse auf Basis der FAS-Population ○ Deskriptive Analysen Sicherheit • UE, UESI, ECI, Labor- und Vitalparameter, Lymphozytose, Serumimmunglobuline, ECOG-PS ○ Analyse auf Basis der SAS-Population ○ Deskriptive Analysen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen Für den Endpunkt PFS (bewertet durch das IRC) wurden für die Vergleiche Acalabrutinib+Venetoclax (Behandlungsarm A) vs. Chemoimmuntherapie (FCR/BR; Behandlungsarm C) und Acalabrutinib+Venetoclax+Obinutuzumab (Behandlungsarm B) vs. Chemoimmuntherapie (FCR/BR; Behandlungsarm C) folgende Subgruppenanalysen durchgeführt: • Randomisierungsstratifizierungsfaktoren gemäß EDC/Laboraufzeichnungen: ○ Alter (>65 oder ≤65) ○ IGHV-Mutationsstatus (mutiert vs. unmutiert) ○ Rai-Stadium (hohes Risiko [≥3] vs. niedriges Risiko [<3]) ○ Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Andere) • Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) • Abstammung (Ureinwohner Amerikas oder Alaskas, asiatisch, schwarz oder afroamerikanisch, Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln, Weiß) • Ethnische Herkunft (hispanisch oder Latino vs. nicht hispanisch oder Latino) • ECOG-PS (2 vs. ≤1)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Komplexer Karyotyp (Ja vs. Nein) • CD38-Expression (Ja vs. Nein) • Zeta-chain-associated protein kinase 70 (ZAP-70-) Expression (Ja vs. Nein) • 11q-Deletion-Mutation (Ja vs. Nein) Sensitivitätsanalysen Um den potenziellen Einfluss von COVID-19 zu beurteilen wurden Sensitivitätsanalysen für die folgenden Endpunkte durchgeführt: • PFS • OS • EFS
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisierte Patient:innen Behandlungsarm A (Acalabrutinib+Venetoclax): 291 Behandlungsarm B (Acalabrutinib+Venetoclax+Obinutuzumab): 286 Behandlungsarm C (FCR/BR): 290 b) Patient:innen mit geplanter Studienmedikation Behandlungsarm A (Acalabrutinib+Venetoclax): 291 Behandlungsarm B (Acalabrutinib+Venetoclax+Obinutuzumab): 284 Behandlungsarm C (FCR/BR): 259 c) Patient:innen, die in der Analyse berücksichtigt wurden Behandlungsarm A (Acalabrutinib+Venetoclax): 291 Behandlungsarm B (Acalabrutinib+Venetoclax+Obinutuzumab): 286 Behandlungsarm C (FCR/BR): 290
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen ¹	Behandlungsarm A (Acalabrutinib+Venetoclax) <u>Acalabrutinib: (n=31)</u> • Krankheitsprogression (n=3) • UE (n=22) • Entscheidung der Prüffärzt:innen (n=2) • Entscheidung der Patient:innen (n=2) • Tod (n=1) • Andere (n=1) <u>Venetoclax: (n=26)</u> • Krankheitsprogression (n=2) • UE (n=18) • Entscheidung der Prüffärzt:innen (n=3) • Entscheidung der Patient:innen (n=2)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Tod (n=1) <u>Studienabbruch: (n=22)</u> Patient:innenentscheidung n=4 Tod n=18 Behandlungsarm B (Acalabrutinib+Venetoclax+Obinutuzumab) <u>Acalabrutinib: (n=54)</u> - Krankheitsprogression (n=1) - UE (n=42) - Entscheidung der Prüfer:innen (n=4) - Entscheidung der Patient:innen (n=3) - Lost-to-Follow-Up (n=2) - Tod (n=2) <u>Venetoclax: (n=48)</u> - Krankheitsprogression (n=1) - UE (n=38) - Entscheidung der Prüfer:innen (n=3) - Entscheidung der Patient:innen (n=2) - Lost-to-Follow-Up (n=2) - Tod (n=1) <u>Obinutuzumab: (n=32)</u> - UE (n=29) - Entscheidung der Prüfer:innen (n=2) - Lost-to-Follow-Up (n=1) <u>Studienabbruch: (n=41)</u> - Patient:innenentscheidung n=1 - Lost-to-Follow-Up n=1 - Tod n=36 - Entscheidung der Prüfer:innen n=2 - Andere=1 Behandlungsarm C (FCR/BR) (n=51)² - Krankheitsprogression (n=3) - UE (n=30) - Entscheidung der Prüfer:innen (n=12) - Entscheidung der Patient:innen (n=3) - Tod (n=6) - Andere (n=1) <u>Studienabbruch: (n=79)</u> Patient:innenentscheidung n=33 Tod n=40 Entscheidung der Prüfer:innen n=5 Andere n=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Randomisierung der ersten Patient:innen: 25.02.2019 Datenschnitt 1: 30.04.2024 (Datum des CSR: 16.09.2024) Datenschnitt 2 (FDA-geforderter Datenschnitt): 30.10.2024
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch
a: nach CONSORT 2010. ¹ Abbruchkriterien für die n=0 gilt, wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht in der Auflistung berücksichtigt. ² Die Summe der Anzahl der Patient:innen, welche die Behandlung abgebrochen haben (n=51) ist aufgrund der Angabe von mehreren Abbruchkriterien für einzelne Patient:innen nicht identisch mit der Summe der Anzahl der Patient:innen für die einzelnen Abbruchkriterien (n=55). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (55).		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Abbildung 4-7: Patientenfluss der Studie AMPLIFY (Datenschnitt 30.04.2024)

¹ Abbruchkriterien für die n=0 gilt, wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht in der Auflistung berücksichtigt.

² Die Summe der Anzahl der Patient:innen, welche die Behandlung abgebrochen haben n=51 ist aufgrund der Angabe von mehreren Abbruchkriterien für einzelne Patient:innen nicht identisch mit der Summe der Anzahl der Patient:innen für die einzelnen Abbruchkriterien (n=55).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1, 2).

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-38 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AMPLIFY

Studie: AMPLIFY

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
SAP	A
CSP	B
CSR	C
Studienpublikation	D
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie AMPLIFY um eine randomisierte, offene Phase III-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es handelt sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es handelt sich um eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studie AMPLIFY handelt es sich um eine randomisierte, offene Phase III-Studie. Die Randomisierung erfolgte über ein IxRS im Verhältnis 1:1:1. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gegeben. Da es sich um eine offene Studie handelt, waren weder Patient:innen noch Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Der Einfluss des offenen Designs wird auf Endpunktebene diskutiert. Es wurden keine weiteren Aspekte auf Studienebene identifiziert, die zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials führen könnten. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es handelt sich um eine offene Studie. Weder die Patient:innen noch Prüfer:innen waren gegenüber der Intervention verblindet. Jedoch ist der Tod ein objektiv feststellbares Ereignis.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Tod ist objektiv messbar. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zur Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es handelt sich um eine offene Studie. Weder die Patient:innen noch die Prüfarzt:innen waren gegenüber den Interventionen verblindet. Jedoch wurde der Endpunkt anhand objektiver Kriterien erhoben und durch ein IRC ausgewertet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte anhand objektiver Kriterien und wurde durch ein IRC ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zur Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 inkl. IL27**Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie. Weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen waren gegenüber den Interventionen verblindet.

1. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

2. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig**

☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte offen und die Kenntnis der Intervention könnte zu einer potenziellen Verzerrung führen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zur Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: EQ-5D VAS**Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie. Weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen waren gegenüber den Interventionen verblindet.

1. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

2. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte offen und die Kenntnis der Intervention könnte zu einer potenziellen Verzerrung führen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zur Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: PGIS**Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie. Weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen waren gegenüber den Interventionen verblindet.

1. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

2. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig**

☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte offen und die Kenntnis der Intervention könnte zu einer potenziellen Verzerrung führen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zur Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: PGIC**Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie. Weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen waren gegenüber den Interventionen verblindet.

1. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

2. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ **niedrig**☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte offen und die Kenntnis der Intervention könnte zu einer potenziellen Verzerrung führen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zur Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: FACIT-Fatigue**Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie. Weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen waren gegenüber den Interventionen verblindet.

1. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

2. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte offen und die Kenntnis der Intervention könnte zu einer potenziellen Verzerrung führen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zur Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es handelt sich um eine offene Studie. Weder die Patient:innen noch die Prüfer:innen waren gegenüber den Interventionen verblindet.

1. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

2. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

3. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte offen und die Kenntnis der Intervention könnte zu einer potenziellen Verzerrung führen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zur Verzerrung führen könnten.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

- ☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

- ☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.
Zulässige Gründe sind:
 - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
 - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
 - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
 - Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
 - Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
